

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ  
«БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ  
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»

Кафедра неонатологии

**Ю.А. Устинович**

**АПНОЭ НЕДОНОШЕННЫХ**

Минск, БелМАПО

2022

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ  
«БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ  
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»

Кафедра неонатологии

**Ю.А. Устинович**

## **АПНОЭ НЕДОНОШЕННЫХ**

Учебно-методическое пособие

Минск, БелМАПО  
2022

УДК 616.24-008.444-053.32(075.9)

ББК 54.12<sub>я</sub>78

У 80

Рекомендовано в качестве учебно-методического пособия  
НМС Государственного учреждения образования  
«Белорусская медицинская академия последипломного образования»  
протокол № 2 от 25.02.2022

**Авторы:**

*Устинович Ю.А.*, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой  
неонатологии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного  
образования»

**Рецензенты:**

*Улезко Е.А.*, заместитель директора по педиатрии ГУ «РНПЦ «Мать и дитя»,  
доктор медицинских наук, доцент;  
*2-я кафедра* детских болезней УО «Белорусский государственный медицинский университет»

**Устинович Ю.А.**

У 80      Апноэ недоношенных : учеб.-метод. пособие / Ю.А. Устинович. –  
Минск : БелМАПО, 2022. - 38 с.

ISBN 978-985-584-715-2

В учебно-методическом пособии отражены и систематизированы данные современных отечественных и зарубежных исследований об этиологии, патогенезе, диагностике, лечении и профилактики апноэ у недоношенных новорожденных, включая пациентов с очень и экстремально низкой массой тела при рождении.

Учебно-методическое пособие предназначено для слушателей, осваивающих содержание образовательных программ: переподготовки по специальности «Неонатология», повышения квалификации врачей-неонатологов, врачей-анестезиологов-реаниматологов детских.

УДК 616.24-008.444-053.32(075.9)

ББК 54.12<sub>я</sub>78

**ISBN 978-985-584-715-2**

© Устинович Ю.А., 2022

© Оформление БелМАПО, 2022

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

Список сокращений.....	4
Введение.....	5
Определение.....	6
Патофизиология.....	7
Обструктивный тип апноэ недоношенных.....	9
Нейрональная регуляция дыхания.....	9
Вторичное апноэ.....	11
Генетическая предрасположенность к апноэ недоношенных.....	11
Особенности легких недоношенных детей.....	12
Насыщение крови кислородом и апноэ недоношенных.....	13
Воспалительное поражение легких недоношенного ребенка.....	14
Вклад каротидных телец в нестабильность дыхания.....	15
Диагностические подходы.....	17
Контроль газового состава крови.....	19
Контроль частоты сердечных сокращений.....	22
Перспективы диагностических технологий.....	22
Лечение апноэ недоношенных.....	23
Метилксантины в лечении апноэ недоношенных.....	27
Список использованной литературы.....	30

## Список сокращений

АН	—	апноэ недоношенных
БЛД	—	бронхолегочная дисплазия
ГВ	—	гестационный возраст
ИВЛ	—	искусственная вентиляция легких
ОНМТ	—	очень низкая масса тела при рождении (1000-1500 г)
РДС	—	респираторный дистресс-синдром, синдром дыхательного расстройства у новорожденного (болезнь гиалиновых мембран)
РН	—	ретинопатия недоношенных
ФОЕ	—	функциональная остаточная емкость легких
ЦНС	—	центральная нервная система
ЭКГ	—	электрокардиография
ЭНМТ	—	экстремально низкая масса тела при рождении (500-999 г)
EtCO <sub>2</sub>	—	End tidal CO <sub>2</sub> – содержание углекислого газа в конечной порции выдыхаемого воздуха
CPAP	—	постоянное положительное давление в дыхательных путях (Continuous Positive Airway Pressure)
nCPAP	—	назальное постоянное положительное давление в дыхательных путях (nasal Continuous Positive Airway Pressure)
SpO <sub>2</sub>	—	насыщение гемоглобина кислородом, определяемое с помощью пульсоксиметрии

## Введение

Не смотря на значительный прогресс медицинской науки и практики, количество преждевременных родов в Республика Беларусь составляет 4-4,5% и не имеет устойчивой тенденции к снижению. Недоношенный ребенок с очень и экстремально низкой массой тела при рождении (ОНМТ и ЭНМТ) характеризуется не только уменьшенными сроком гестации и анатомическими размерами, но имеет целый ряд проблем, лечение которых длительное, дорогостоящее и, к сожалению, не всегда заканчивается полным успехом [37]. Кроме высокой летальности недоношенные пациенты с ОНМТ и особенно ЭНМТ имеют высокий риск формирования стойких отдаленных последствий, драматично ухудшающих качество всей последующей жизни, приводящих к инвалидизации [3]. По этой причине Всемирная организация здравоохранения в числе приоритетных задач неонатологии указывает профилактику патологических состояний, сопровождающих недоношенность [97].

Критическая незрелость легочной ткани и механизмов регуляции дыхания являются проблемой для практической медицины в процессе выхаживания пациентов с ОНМТ и ЭНМТ, вынуждает клиницистов в комплексе лечебных мероприятий использовать искусственную вентиляцию легких (ИВЛ).

Общепринятое понимание негативного влияния ИВЛ на рост и формирование легких недоношенного ребенка привело к стратегии максимально раннего, с первых минут после рождения, перехода на неинвазивную поддержку функции внешнего дыхания у таких пациентов, а также к внедрению методик, преследующих цель избежать ИВЛ вообще [94]. Антенатальная профилактика респираторного дистресс-синдрома (РДС, синдром дыхательного расстройства у новорожденного (болезнь гиалиновых мембран)) стала общепринятым стандартом подготовки плода к преждевременному рождению. Она доказала свою эффективность и, безусловно, приносит положительный вклад в снижение инвазивности респираторной терапии [58]. Но по данным ряда исследований, неинвазивная респираторная поддержка у детей с ОНМТ в 50% случаев оказывается неэффективной вследствие апноэ недоношенных (АН) из-за незрелости центральной регуляции акта дыхания [40].

Респираторная нестабильность, характеризующаяся апноэ и периодическим дыханием, возникает у недоношенных детей из-за незрелого развития дыхательной системы. В то время как короткие дыхательные паузы и апноэ могут иметь минимальные последствия при условии сохранения системной оксигенации, они могут быть проблематичными, если сопровождаются хронической перемежающейся гипоксемией [32].

Апноэ недоношенных – состояние, при котором у недоношенного ребенка временно останавливается дыхание, паузы длятся 6 и более секунд. Клинически значимое апноэ диагностируется при паузах в дыхании, сопровождаемых изменением цвета кожи и брадикардией менее 100 ударов в минуту, либо если пауза длится более 20 секунд.

Апноэ наблюдается у 25% младенцев, родившихся с весом менее 2500 г, и у более 80% младенцев, родившихся с весом менее 1000 г. Эпизоды гипоксемии, в том числе головного мозга, способны принести драматический негативный вклад в развитие преждевременно рожденного младенца, значительно ухудшив клинический статус и качество всей последующей жизни. Имеется множество исследований, демонстрирующих, что дети, рожденные недоношенными, с гораздо большей вероятностью будут страдать от неблагоприятных исходов нервного развития, чем дети, рожденные в срок [45, 61, 93], и некоторые из этих исследования показали, что последствия могут быть связаны с частотой и длительностью приступов апноэ и десатурацией, которые дети испытывали в раннем возрасте [13, 72].

### **Определение**

Апноэ недоношенных определяется как дыхательные паузы длительностью более 20 секунд или паузы длительностью менее 20 секунд, связанные с брадикардией (частота сердечных сокращений < 80 ударов в минуту), центральным цианозом, или десатурацией < 85% у новорожденных, родившихся раньше 37-й недели беременности и без других расстройств, вызывающих апноэ [5]. После паузы ребенок может начать усиленно дышать, чтобы компенсировать развивающиеся гипоксию и ацидоз.

Брадикардия может сопровождать апноэ. Обычно это происходит после снижения насыщения крови кислородом, как следствие апноэ, с частотой, зависящей от продолжительности эпизода (в 75% случаев при задержках дыхания более 20 секунд). Иногда брадикардия может возникать перед апноэ из-за активации вагусного механизма, не опосредованного гипоксемией [66].

Частота АН имеет обратную корреляцию с гестационным возрастом (ГВ): АН регистрируется у 7% новорожденных с ГВ 34-35 недель, у 15% новорожденных с ГВ 32-33 недели, у 54% новорожденных с ГВ от 32 до 33 недель и практически у 100% новорожденных с ГВ менее 29 недель или массой менее 1000 г [41].

Апноэ классифицируется как центральное или обструктивное, поскольку АН возникает либо из-за недостаточной активности дыхательных центров головного мозга, либо из-за закупорки дыхательных путей. «Смешанное» апноэ – это комбинация двух вышеназванных факторов. Считается, что АН яв-

ляется физиологическим следствием незрелости с недостаточно сформированным центральным дыхательным триггером для поддержания вентиляции через легкие [72]. Последующее снижение тонуса дыхательных путей часто делает эти приступы апноэ смешанными [74]. По частоте встречаемости на центральное АН приходится 10-25% случаев, обструктивное регистрируется в 10-25% случаев, чаще всего – смешанное АН, составляющее 50-75% случаев [63].

### **Патофизиология**

Дыхание – это важный, произвольный и динамический процесс, который управляется множеством центральных и периферических триггеров для обеспечения оксигенации и удовлетворения метаболических потребностей клеток и тканей. Для насыщения тканей плода кислородом не требуется легочная вентиляция, поскольку газообмен осуществляется через плаценту. Основная функция дыхания плода – поддерживать периодическое растяжение для структурного развития легких. Поэтому внутриутробные дыхательные движения плода носят периодический, прерывистый характер и способствуют росту зачатков легких за счет механического растяжения [47, 79].

Области мозга, контролирующие дыхание, созревают преимущественно постнатально и не могут поддерживать стабильный ритм дыхания или эффективно реагировать на стимуляцию от хеморецепторов, рецепторов растяжения легких или других областей мозга [51]. У младенца, рожденного преждевременно, центральные и периферические механизмы, контролирующие дыхание, все еще «настроены» на внутриутробную жизнь, и дыхание является как неустойчивым, так и прерывистым, с частыми паузами. Эти респираторные паузы имеют минимальные последствия для плода, но могут быть проблематичными для недоношенного ребенка, для которого дыхание является необходимым условием жизни [32].

Патофизиологический механизм, лежащий в основе АН, не совсем ясен, но он определенно связан с незрелостью центральной нервной системы (ЦНС) недоношенного новорожденного и, в частности, с плохой миелинизацией незрелого ствола мозга. По этой причине регуляторный механизм самопроизвольно улучшается по мере того, как ГВ увеличивается [98].

Центральная реакция на углекислый газ (CO<sub>2</sub>) в головном мозге является основным регулятором дыхательной активности [30], но гиперкапнические реакции могут дестабилизировать ритм дыхания у недоношенных детей. У доношенных детей гиперкапния вызывает респираторную компенсацию за счет увеличения дыхательного объема и частоты дыхания, у недоношенных детей приводит к брадипноэ и десатурации [50].

У недоношенного новорожденного очень специфическая респираторная реакция на гиперкапнию и гипоксию. В ответ на гиперкапнию у недоношенного новорожденного, в отличие от взрослого человека, не увеличивается частота дыхания или дыхательный объем, а удлиняется период выдоха, что приводит к снижению минутного объема дыхания. Такой пониженный ответ на гиперкапнию более выражен у недоношенных новорожденных с АН. Ответ на гипоксию происходит в две фазы. Вначале вентиляция увеличивается на 1-2 минуты, затем частота дыханий падает ниже начального уровня. Причина этой депрессивной фазы неизвестна, но этот тип реакции может сохраняться в течение нескольких недель постнатальной жизни. Неясно, играет ли она роль в запуске апноэ, но как только гипоксия возникает, она действительно усугубляет апноэ. Различные нейротрансмиттеры также участвуют в гипоксической депрессивной реакции, в частности гамма-аминомасляная кислота [32].

С преждевременными родами связаны существенные изменения в физиологии периферических хеморецепторов. Периферические хеморецепторы каротидных и аортальных тел реагируют на низкое парциальное давление кислорода в артериальной крови и высокое парциальное давление углекислого газа через подъязычный (IX) и блуждающий (X) нервы, соответственно. Это обычно вызывает компенсаторные дыхательные реакции, такие как усиление вентиляции в ответ на гиперкапнию за счет большей стимуляции вентральной респираторной группы [30]. Периферические рецепторы заглушаются при рождении в ответ на изменения насыщения крови кислородом с первым вдохом ребенка, а их функции затем постепенно восстанавливаются у доношенных младенцев, чтобы они могли надлежащим образом реагировать на изменения в газах крови [24, 54]. У недоношенных детей такой механизм ещё не сформирован.

Хроническая перемежающаяся гипоксия вызывает гиперактивные реакции периферических хеморецепторов у недоношенных новорожденных с АН и способствует развитию гиповентиляции в ответ на гиперкапнию. Также хроническая перемежающаяся гипоксия увеличивает продукцию свободных радикалов и посредством оксидативного стресса способствует патогенезу неблагоприятных исходов, таких как ретинопатия недоношенных, бронхолегочная дисплазия, патология центральной нервной системы. Таким образом, беспокойство клиницистов вызывает не апноэ как таковое, а связанная с этим гипоксемия и / или брадикардия, которые часто сопровождают АН и ухудшают оксигенацию и перфузию жизненно важных органов и тканей. Наиболее серьезной клинической проблемой является понимание патофизиологи-

ческой основы повреждения и разработка терапевтических стратегий для предотвращения хронической перемежающейся гипоксии.

### **Обструктивный тип апноэ недоношенных**

Известно, что спонтанное сгибание шеи провоцирует приступы апноэ. Этот механизм был описан давно, поэтому рекомендуется чтобы все новорожденные дети, страдающие АН, располагались так, чтобы предотвратить сгибание шеи [53]. Чтобы дыхательные пути оставались открытыми, требуется тоническая стимуляция мышц шеи. Кроме того, рецепторы растяжения и раздражения в легких и трахее могут инициировать кашлевой рефлекс, который может вызвать брадипноэ и апноэ, дестабилизируя центральный генез ритма дыхания. Еще в 1978 году Fleming с коллегами показали, что у интубированных недоношенных младенцев, у которых рецепторы растяжения и раздражения стимулировались искусственно, только у одного из 18 младенцев, родившихся до 35 недель гестации, наблюдалась «зрелая» бронхиальная реакция, а у всех остальных наблюдалось стойкое брадипноэ или апноэ [36]. Это было подтверждено и в более поздних работах. Справедливости ради следует отметить, что чисто обструктивное спонтанное апноэ при отсутствии позиционных или фиксированных анатомических проблем у младенцев встречается редко. Обструкция дыхательных путей может также возникать вторично по отношению к апноэ, которое длится более 20 секунд. Это объясняет тот факт, почему некоторые новорожденные с центральным апноэ, которые не реагируют на стимуляторы ЦНС, могут реагировать на назальное постоянное положительное давление в дыхательных путях (nCPAP) или потому, что некоторые новорожденные со смешанным апноэ могут реагировать на стимуляторы ЦНС.

Сон также оказывает сильное влияние на контроль дыхания. У недоношенных детей в основном наблюдается быстрый сон (также известный как активный) [11], который снижает центральный контроль дыхания и снижает тоническое сокращение мышц глотки, что приводит к обструкции и апноэ у недоношенных детей [72, 98].

### **Нейрональная регуляция дыхания**

Структура и функции всех компонентов интегрированной респираторной сети (сенсоров, элементов управления и эффекторов) претерпевают значительные изменения на раннем этапе развития, в процессе которых вентиляция переходит от спорадического дыхания плода к более устойчивому. Генератор паттернов расположен в вентральной части ствола мозга. Вдох

управляется пре-Бетцингеровским комплексом – эндогенно разрывающейся группой интернейронов, которые воздействуют на нейроны премоторного вдоха, несущие инспираторный импульс по всему вен-тральному респираторному столбу, а затем проецируются на диафрагму, внешние межреберные мышцы и мышцы верхних дыхательных путей (глоточные и верхние дыхательные пути). гортанный) Группа ретротрапещиевидного ядра / парафациального респиратора генерирует активное воздействие на премоторные нейроны, которые посылают импульсы в мышцы, участвующие в активном выдохе.

Свойства нейротрансмиттеров дыхательных нейронов в стволе мозга могут изменять периферические механо- и хеморецепторы, которые моно- или полисинаптически контактируют с нейронами, связанными с дыхательными путями. Таким образом, стабильный паттерн дыхания, который также является динамичным и реагирует на метаболические потребности, зависит от правильного баланса возбуждающих и тормозных сигналов от четырех компонентов:

- высших мозговых центров (лобной и островковой коры, гипоталамуса, ретикулярной активирующей системы и миндалевидного тела),
- механорецепторов в легких и верхних дыхательных путях,
- периферических хеморецепторов в теле сонной артерии,
- центральных хеморецепторов на вентральной мозговой поверхности.

Наконец, интегрированный респираторный выброс также зависит от силы синапса между премоторными респираторными нейронами и дыхательными мотонейронами, иннервирующими диафрагму, грудную стенку и мышцы верхних дыхательных путей. Афферентная активность, исходящая от механорецепторов в легких и периферических хеморецепторов, играет большую модулирующую роль в дыхательном поведении в раннем постнатальном периоде [32].

Совершенствование мониторинга насыщения кислородом для уменьшения количества ложных тревог и респираторного мониторинга для выявления как центрального, так и обструктивного апноэ позволили более тщательно оценить взаимосвязь между гипоксемией, брадикардией и апноэ. Используя респираторную индуктивную плетизмографию, Adams с коллегами изучили 30 недоношенных детей в постменструальном возрасте  $32 \pm 2,3$  недели, родившихся между 24 и 32 неделями, чтобы определить респираторные показатели, связанные с тяжелой гипоксемией, определяемой как насыщение крови кислородом  $<80\%$  в течение  $\geq 4$  с [6]. Они обнаружили, что 25% случаев гипоксии были связаны с апноэ продолжительностью 15 секунд (из которых 80% имели обструктивный компонент), 58% были связаны с паузами апноэ

между 4 и 14 секундами без изменения объема легких в конце выдоха. 14% случаев были связаны с уменьшением объема легких в конце выдоха, а 3% событий не были связаны с апноэ. Следует отметить, что многим тяжелым гипоксическим явлениям предшествовала гиповентиляция или снижение сатурации артериальной крови кислородом  $\leq 90\%$  [6].

### **Вторичное апноэ**

Приступы АН редко начинаются с первых суток жизни недоношенного младенца. Апноэ в первый день жизни может указывать на врожденные пороки или повреждения ЦНС. Апноэ, которое развивается в возрасте более 14 дней после рождения у в остальном здорового младенца, может означать тяжелую болезнь и не может рассматриваться как апноэ недоношенных [1].

Вторичное апноэ может иметь разные причины, требующие специального вмешательства [66]:

- бактериальный сепсис: особенно если апноэ появляются в первые часы жизни в связи с инфекциями матери и плода или после второй недели жизни;
- вирусные инфекции;
- значительный постоянный артериальный проток (ОАП);
- судороги;
- гипоксически-ишемическая энцефалопатия;
- тяжелая анемия или гиповолемия;
- материнские препараты;
- вздутие живота, которое уменьшает объем легких и увеличивает стимуляцию блуждающего нерва;
- боль;
- врожденные пороки развития верхних дыхательных путей;
- заложенность носа;
- нарушения обмена веществ (гипотиреоз);
- гипогликемия;
- гипокальциемия;
- переохлаждение или гипертермия.

### **Генетическая предрасположенность к апноэ недоношенных**

Относительно недавно проведенные исследования показали возможную генетическую основу АН. В пользу этого свидетельствует его более высокая частота АН у родственников первой степени родства. Одно исследование [42] проведено на 317 парах недоношенных близнецов в постконцептуальном возрасте менее 36 недель. Выявлена более высокая частота АН между моно-

зиготными близнецами (87% по сравнению с 62% для dizиготных близнецов одного пола), что указывает на генетическую предрасположенность к АН между близнецами одного пола, особенно мужского. Полиморфизм генов A1 и A2A, генов аденозиновых рецепторов, может быть ответственным за вариабельность реакции на кофеин, которая обычно наблюдается у младенцев. В недавней работе [39] была проанализирована ДНК недоношенных детей менее 34 недель с РДС, получавших nCPAP. Младенцы были разделены на 2 группы: одна с апноэ, получавшая или не лечившаяся кофеином, и вторая группа – без апноэ. Было показано, что некоторые однонуклеотидные полиморфизмы, в частности три гена, кодирующего рецептор A2A, связаны с самым высоким риском развития апноэ, вероятно, из-за повышенной экспрессии аденозиновых рецепторов в присутствии этих полиморфизмов. Полиморфизм генов A1 и A2A также может способствовать разнообразию реакции на кофеин. Исследование показывает, что у младенцев с ГВ менее 28 недель с АН, получавших кофеин, хороший ответ на терапию связан с определенными генетическими полиморфизмами, в частности с геном A1. Некоторые полиморфизмы генов рецепторов A2A и A2B связаны с более низкой частотой апноэ и бронхолегочной дисплазии (БЛД), в то время как другие полиморфизмы связаны с повышенной частотой БЛД. Между этими рецепторами и воспалением, лежащим в основе БЛД, существует множество связей: например, рецепторы A2A экспрессируются на воспалительных клетках и модулируют противовоспалительную активность. Рецепторы A2B вместо этого обладают провоспалительным действием. Более высокое сродство противовоспалительных рецепторов кофеина A2B может объяснить его положительное влияние на БЛД.

### **Особенности легких недоношенных детей**

Адекватные объемы легких в конце выдоха – функциональная остаточная емкость легких (ФОЕ), нормальное легочное сосудистое сопротивление, нормальная гипоксическая легочная вазоконстрикция и быстрое восстановление вентиляции, опосредованное периферическими и центральными хеморецепторами, позволяют предотвратить быстрое снижение насыщения крови кислородом при задержке дыхания. Недоношенные дети характеризуются предрасположенностью к недостаточному объему легких в конце выдоха из-за чрезмерной податливости грудной стенки, ведущей к закрытию дистальных отделов дыхательных путей [72]. Хороший тонус мышц грудной клетки способствует стабильности грудной клетки и поддержанию ФОЕ, что проблематично для недоношенных новорожденных, поскольку эти дети проводят более 80% времени сна в активном сне, состоянии, связанном с тониче-

ским угнетением мышц грудной клетки. Положение для сна лежа на животе стабилизирует грудную клетку и увеличивает ФОЕ и сатурацию артериальной крови кислородом, также оптимизирует вентиляционно-перфузионное соотношение в легких.

В процессе выхаживания недоношенных новорожденных крайне важно поддерживать адекватную ФОЕ, поскольку она служит кислородным буфером, предотвращающим падение насыщения крови кислородом во время дыхательной паузы. Это было показано у недоношенных новорожденных в 36 недель постконцептуального возраста со сниженной ФОЕ во время апноэ. Скорость снижения насыщения гемоглобина кислородом была обратно пропорциональна ФОЕ [31]. У менее зрелых новорожденных с постконцептуальным возрастом  $32 \pm 2$  недели Adams с коллегами установили, что 14% приступов апноэ ассоциировались с тяжелой гипоксемией (сатурация менее 80% длительностью более 4 с) [6]. Новорожденные дети со сроком гестации 24-28 недель на протяжении первых трех недель после рождения терпят нарастающую хроническую перемежающуюся гипоксемию, затем наступает стадия плато, а после 8 недель постнатального возраста происходит постепенная регрессия [8, 26].

### **Насыщение крови кислородом и апноэ недоношенных**

До сих пор по традиции кислород является наиболее часто используемым терапевтическим средством по всему миру. При этом во многих случаях он используется необоснованно как с позиций его концентрации, так и с позиции необходимости дотации кислорода в принципе, утверждают в своем исследовании A.Sola и коллеги [83]. Они же констатируют хоть медленное, но позитивное изменение взглядов на кислородотерапию в неонатологии в сторону понимания токсичности последнего для организма недоношенного новорожденного [82].

Повреждающее воздействие избыточного кислорода на организм недоношенных детей впервые было описано в 1951 году австралийским офтальмологом К. Campbell, констатировавшими повреждение сетчатки глаз у недоношенных новорожденных, дышавших кислородом [22]. Позже в научной медицинской литературе появились термины оксидативный стресс, оксидантная болезнь новорожденного, болезнь свободных радикалов, призванные отразить комплексный, многоплановый характер возникающих патофизиологических изменений.

В попытках предотвратить повреждающее воздействие кислорода на развивающиеся легкие и сетчатку глаз недоношенного пациента, в некоторых отделениях интенсивной терапии новорожденных обычной практикой явля-

ется ограничение дотации кислорода для поддержания насыщения крови кислородом в диапазоне между 85 и 92%. Однако более низкая исходная сатурация  $\leq 90\%$ , инициированная гиповентиляцией [6], или поддерживаемая из-за текущей клинической практики [17, 81], может дестабилизировать дыхание и вызвать хроническую перемежающуюся гипоксемию. Многоцентровые клинические исследования показали снижение частоты тяжелой ретинопатии недоношенных у пациентов с целевым показателем насыщения крови кислородом 85-89% по сравнению с группой детей, у которых поддерживалась сатурация 91-95%. К сожалению, оказалось, что меньшие целевые показатели насыщения крови кислородом ассоциировались с более высокой летальностью [86, 87]. На протяжении не одного десятилетия перед учеными и практиками стоит задача определить оптимальную сатурацию, которая предотвращает хроническую перемежающуюся гипоксемию, сводит к минимуму аномальное развитие сосудов сетчатки глаз и предотвращает смерть. Некоторые потенциальные стратегии для достижения этой цели описаны дальше.

### **Воспалительное поражение легких недоношенного ребенка**

Легкие детей с ОНМТ и ЭНМТ еще не готовы к самостоятельному дыханию в силу морфологической и функциональной незрелости. Вдыхание даже 21% кислорода может быть токсичным для развивающихся легких. Следует помнить, что максимальная сатурация гемоглобина крови у плода не превышает 80% в вене пуповины, где находится самая артериализированная (оксигенированная) кровь, текущая от плаценты к плоду. Уровни сатурации, необходимые для обеспечения жизнедеятельности преждевременно рожденного ребенка значительно выше, они описаны в предыдущем разделе.

Постнатальное воздействие более высокого парциального давления кислорода увеличивает выработку свободных радикалов, которые могут инициировать воспалительный каскад, вызывающий клеточное повреждение и нарушение нормального созревания тканей и органов. Кроме того, недоношенные дети часто подвергаются воздействию инфекций и воспалительных агентов до и после родов. Некоторые недоношенные дети, рожденные от матерей с хориоамнионитом, имеют минимальный респираторный дистресс-синдром и потребность в кислороде при рождении, но затем прогрессивно ухудшаются до серьезного хронического заболевания легких [28]. Воспаление легких у недоношенных детей может прогрессировать в течение первых 2 недель послеродовой жизни, при этом в патогенезе оксидативный стресс, возможно, есть и причина и следствие [6].

Хотя локальное воспаление повреждает ткани и клетки в данном конкретном органе, исследования на взрослых животных демонстрируют, что локальное воспаление может активировать мозговые цепи через вагусные реакции [62, 67]. Было установлено, что липополисахариды бактериальной клеточной стенки в дозе 0,1 мг/кг), введенный в трахею новорожденных крысят на 10-12 день жизни, увеличивает экспрессию генов воспалительных цитокинов в продолговатом мозге и ослабляет как немедленную, так и позднюю гипоксическую вентиляционную реакцию, когда животных тестировали в течение 3 часов после эксперимента [95]. На сегодняшний день точно не установлено, влияет ли воспаление легких в частности или воспаление в целом на вагусно опосредованные реакции, нарушающие объем легких у недоношенных детей. Клинически частота и тяжесть апноэ увеличивается во время острых инфекций у недоношенных новорожденных [23]. Хотя воспалительные цитокины не проникают напрямую через гематоэнцефалический барьер, системная инфекция усиливает так называемую up-регуляцию воспалительных цитокинов в головном мозге и других модуляторов, таких как простагландины, опосредованные через механизмы IL-1 $\beta$ , угнетающие дыхательную активность новорожденного. Прямое воздействие ИЛ-1  $\beta$  на нейроны в солитарном ядре изолированного препарата ствола и спинного мозга, выделенного из крысят в возрасте от 0 до 4 дней, значительно замедляет фиктивное (имитированное) дыхание [9]. В своих исследованиях R.A. Darnall установил, что степень зрелости дыхательной системы у крысят при рождении сравнима с таковой у 32-недельных новорожденных, поэтому выбор модели в предыдущем исследовании был адекватным [30].

### **Вклад каротидных телец в нестабильность дыхания**

Каротидное тело, расположенное в бифуркации сонной артерии, имеет специализированные клетки, которые быстро деполяризуются при гипоксии, гиперкарбии и ацидозе. Фактически, эти хеморецепторы отвечают за включение рефлекса, который вызывает быстрое, в течение нескольких секунд, увеличение вентиляции в ответ на гипоксию [48]. И наоборот, при гипероксии или гипокапнии импульсация из каротидного узла быстро снижается, что приводит к угнетению вентиляции и, иногда, к кратковременным апноэ. Тем не менее, при длительном, на протяжении нескольких минут, воздействии гипоксии за усилением вентиляции, инициированной каротидным телом, следует её снижение, известное как гипоксическое угнетение дыхания [69]. Гипоксическое угнетение дыхания носит центральный генез, регуляторами при этом выступают импульсы из моста мозга и воздействие тормозных нейромодуляторов, основным из которых является аденозин [7]. Это объяс-

няет улучшение центральной стимуляции дыхания у недоношенных новорожденных после того, как рецепторы аденозина блокируются кофеином или аминофиллином [40]. Кофеин может стабилизировать дыхание за счет ингибирования аденозиновых 2А рецепторов [84]. Каротидное тело не участвует в активации дыхания сразу после рождения, поскольку более высокое парциальное давление кислорода в крови, возникающее при переходе от внутриутробной жизни к внеутробной, угнетает его активность. Хемочувствительные клетки каротидного тела в течение нескольких дней перенастраиваются на более высокое содержание кислорода в крови новорожденного, поэтому чувствительность хеморецепторов возрастает в процессе постнатального созревания [38].

Несмотря на то, что центральные хеморецепторы, расположенные в стволе мозга, считаются основными хеморецепторами, которые модулируют дыхание в ответ на изменения  $p\text{CO}_2$  или  $\text{H}^+$ , хеморецепторы сонной артерии также реагируют на изменения артериального  $p\text{CO}_2$  [55]. Таким образом, быстрые изменения парциального давления кислорода и углекислого газа в артериальной крови оказывают значительное влияние на легочную вентиляцию у недоношенных детей. Высокая чувствительность хеморецепторов сонных артерий связана с периодическим дыханием, наблюдаемым у недоношенных детей, уменьшается в процессе постнатального созревания [73]. Поэтому периодическое дыхание и глубокое апноэ возникают нечасто на первой неделе после рождения, как и хроническая перемежающаяся гипоксемия, в дальнейшем их частота постепенно возрастает. Снижение активности периферических хеморецепторов в раннем послеродовом периоде способствует снижению частоты нерегулярного дыхания. Последующее развитие периодического дыхания, по-видимому, связано с комбинацией возрастающей периферической хемочувствительности к гипоксии и так называемым апноэтическим порогом  $p\text{CO}_2$ , который всего лишь на 1-2 торг отличается от уровня эупноэ [68]. В дополнение к этому вздохи (усиленные вдохи), вызванные малым объемом легких, заметно снижают  $p\text{CO}_2$  и повышают  $p\text{O}_2$  в артериальной крови, что часто сопровождается незамедлительной реакцией в виде апноэтической паузы у недоношенных детей.

Снижение периферической хемочувствительности может замедлить разрешение апноэ и начало спонтанного дыхания во время перехода от эмбриональной к неонатальной жизни или в условиях гипероксии. Напротив, повышенная периферическая хемочувствительность может способствовать началу нерегулярного дыхания и апноэ, как это описано выше.

Представляет интерес влияние нарушенной в неонатальном периоде функции периферических хеморецепторов на респираторный контроль в бо-

лее зрелом возрасте. Данные на животных, полученные на моделях неонатальных грызунов, предполагают, что воздействие хронической перемежающейся гипоксемии оказывает долгосрочное воздействие на респираторный контроль посредством измененной чувствительности рецепторов [10]. Другие данные, полученные на новорожденных грызунах, подвергшихся воздействию хронической перемежающейся гипоксемии, продемонстрировали усиление нормоксической вентиляции, снижение острой гипоксической реакции и снижение долгосрочной диафрагмальной слабости после острой перемежающейся гипоксии по сравнению с крысами, подвергавшимися воздействию нормоксии [76]. Результаты этих исследований напрямую зависят от времени, продолжительности и возраста во время воздействия перемежающейся гипоксемии.

### **Диагностические подходы**

Кардио-респираторный мониторинг – жизненно важный компонент интенсивной терапии и выхаживания недоношенных новорожденных. Точные измерения частоты дыхания, насыщения крови кислородом и частоты сердечных сокращений являются обязательными для выявления клинического апноэ как при спонтанном дыхании, так и при неинвазивной респираторной поддержке. Непрерывные измерения сатурации крови кислородом необходимы как для выявления эпизодов перемежающейся гипоксемии, так и для поддержания младенцев в безопасном целевом диапазоне насыщения крови кислородом, в то время как непрерывные данные ЭКГ необходимы для документирования периодов сердечной нестабильности.

### **Контроль дыхания.**

Дыхательная нестабильность у недоношенных детей, как было отмечено выше, может быть связана с незрелостью центральной нервной системы и очень податливой стенкой грудной клетки, что приводит как к центральному, так и к обструктивному апноэ. Во время нормального дыхания диафрагма сокращается, расширяя грудную клетку, в сочетании с активацией дополнительных мышц, которые стабилизируют каркас грудной клетки и поддерживают проходимость верхних дыхательных путей. Из-за высокой податливости грудной клетки недоношенного ребенка любая потеря тонуса дополнительных мышц ( в частности межреберных, стабилизирующих грудную клетку или подъязычных, поддерживающих проходимость верхних дыхательных путей) может привести к нестабильности и втягиванию грудной клетки в ответ на отрицательное давление, создаваемое диафрагмой во время вдоха. В результате асинхронные или парадоксальные движения грудной клетки бу-

дуют сопровождаться частичной обструкцией дыхательных путей – обычным респираторным явлением у недоношенных детей, особенно во время быстрого сна. В крайних случаях может возникнуть полная обструкция дыхательных путей, проявляющаяся в виде асинхронных усилий грудной клетки и брюшной полости с отсутствием должного воздушного потока, так называемый симптом «качелей». Дыхательные паузы также могут возникать из-за снижения центрального регуляторного стимулирования, что может происходить в периоды периодического дыхания и спонтанного центрального апноэ. Следовательно, идеальный респираторный мониторинг должен иметь возможность обнаруживать как центральное, так и обструктивное апноэ.

**Датчики потока.** Пневмотахометр считается золотым стандартом для измерения скорости потока и объема воздуха, обеспечивая наиболее точные измерения, необходимые для расчетов респираторной механики. Его использование в клинических условиях ограничено только интубированными пациентами или пациентами со спонтанным дыханием, если оно осуществляется через герметичную носовую / лицевую маску. Для обеспечения точности измерения весь поток должен проходить через устройство, что является проблемой при частом возникновении утечек через эндотрахеальную трубку. Кроме того, сам датчик добавляет к пациенту респираторную нагрузку, что важно для недоношенных новорожденных с ОНМТ и ЭНМТ. Обладая высокой частотной характеристикой, проверенной точностью и минимальным сопротивлением потоку вдоха и выдоха, многие компании заменили пневмотахометр на термоанемометр для измерения объема при механической вентиляции.

Термоанемометр – это прибор для измерения скорости потока жидкости или газа, принцип действия которого основан на зависимости между скоростью потока и теплоотдачей проволоочки (нити из никеля, вольфрама или платины), помещённой в поток и нагретой электрическим током.

**Датчики CO<sub>2</sub>** в конце выдоха и термисторы / термопары мало эффективны для измерения дыхания в неонатологии. Из-за плохой корреляции с количественными измерениями дыхательного объема их применение ограничено лабораторией сна в не неонатальной практике, где они могут использоваться вместе с датчиками движения грудной стенки для определения наличия или отсутствия потока, связанного с центральным и обструктивным апноэ.

**Датчики движения грудной клетки.** Импедансная технология – это наиболее широко используемый метод измерения дыхания в стационарных условиях. Двумя электродами, расположенными с обеих сторон грудной клетки, над и под линией прикрепления диафрагмы, мониторинг импеданса

фиксирует изменения электрического сопротивления грудной клетки, возникающие во время дыхания. Этот метод основан на том принципе, что воздух имеет гораздо более высокий уровень электрического сопротивления по сравнению с тканью. Во время вдоха наблюдается снижение проводимости (и соответствующее увеличение импеданса) из-за увеличения объема газа в грудной клетке по отношению к объему жидкости и увеличению длины пути проводимости с расширением стенки грудной клетки. Преимущество мониторинга импеданса заключается в том, что его можно получить с электродов ЭКГ, что позволяет проводить длительные измерения дыхания неинвазивным способом. Однако, поскольку воздух перемещается из одного отсека легких в другой в периоды обструкции, мониторинг импеданса не может отличить обструктивные усилия от нормального дыхания.

Дыхательная индуктивная плетизмография широко используется как в клинических исследованиях, так и в лабораторных условиях. В настоящее время метод не используется «у постели больного», но может быть многообещающей альтернативой для респираторного мониторинга. Как и в случае с импедансом, это неинвазивный метод измерения дыхания с двумя полосами, обернутыми вокруг грудной клетки и живота. По мере того, как грудная клетка и живот расширяются, каждая полоса растягивается. Это растяжение вызывает удлинение провода синусоидальной формы в ленте с соответствующим увеличением индуктивности. Преимущество этого метода заключается в представлении дыхания в виде двухмерной модели. Обструктивное апноэ представляет собой хроническую асинхронность, сдвиг фазы на  $180^\circ$  между грудной клеткой и животом. С добавлением программного алгоритма для калибровки форм волны грудной клетки и брюшной полости, можно получить полуколичественный анализ формы волны объема.

### **Контроль газового состава крови**

Определение уровней кислорода и углекислого газа в крови рутинно используется в отделениях интенсивной терапии новорожденных. Инвазивный забор артериальных проб через артериальные и венозные катетеры используется для наиболее точных и прямых измерений, но ограничивается периодическим мониторингом. Кроме того, длительное размещение катетера в сосуде может привести к инфекции и другим осложнениям. Альтернативная технология, позволяющая непрерывно измерять насыщение крови кислородом, широко распространена у недоношенных детей, для которых характерны кратковременными быстрыми колебаниями оксигенации.

**Пульсоксиметрия** – наиболее широко используемый метод непрерывного неинвазивного мониторинга оксигенации с использованием небольшого

датчика, прикрепленного к стопе младенца, который не требует калибровки или нагревания кожи. Пульсоксиметрия основана на том принципе, что оксигенированный гемоглобин поглощает свет в инфракрасном (940 нм) спектре длин волн, а деоксигенированный гемоглобин поглощает свет в красном (660 нм) диапазоне. Количество гемоглобина, насыщенного кислородом, можно рассчитать путем измерения интенсивных изменений в пропускании света, проходящего через конечность, в каждом из этих спектров длин волн. Факторы, влияющие на его точность, включают плохую периферическую перфузию, медицинские красители, переохлаждение и чувствительность к артефактам движения ребенка, что приводит к потере сигнала и высокой частоте ложных тревог. Достижения в области программных алгоритмов уменьшения артефактов движения позволили сократить количество ложных тревог (дополнительные сведения об обработке сигналов включают время усреднения, которое может быть изменено пользователем) [77], но способствуют росту числа пропущенных событий [18].

Обычная клиническая практика способствует использованию длительного времени усреднения (16 с) для уменьшения количества ложных тревог. Анализ данных показывает, что длительное время усреднения сокращает количество коротких (<20 с) эпизодов десатурации, увеличивая количество и продолжительность эпизодов десатурации, длительностью более 20 секунд. Скорее всего, это связано с тем, что короткие эпизоды десатурации усредняются в одно продолжительное событие [96].

Связь между насыщением гемоглобина кислородом и парциальным давлением кислорода в крови описывается кривой диссоциации оксигемоглобина. Хотя кривая диссоциации представляет данные в общем диапазоне уровней насыщения крови кислородом, существует повышенная вариабельность при больших и низких уровнях SpO<sub>2</sub> с оптимальной точностью, ограниченной диапазоном 89-95%. Исследования Ng с коллегами показали, что медианные базовые уровни насыщения крови кислородом у здоровых недоношенных детей составляют 97-99% при дыхании комнатным воздухом [16]. Поскольку кривая диссоциации оксигемоглобина начинает выходить на плато при уровнях SpO<sub>2</sub> более 95%, сигнал тревоги монитора выше этого порога может привести к состоянию гипероксии у пациента [18]. Несмотря на проведенные разными группами ученых многоцентровые исследования, направленные на поиск оптимальных уровней сатурации у недоношенных новорожденных, вопрос до сих пор остается открытым [86, 87]. Независимо от выбранного целевого диапазона насыщения крови кислородом профилактика персистирующей гипоксемии продолжает оставаться проблемой в процессе ухода за недоношенными пациентами, поскольку такие эпизоды способству-

ют увеличению числа осложнений и негативных последствий для здоровья недоношенных детей. Будущее пророчат системам ухода, которые оснащены автоматизированными контроллерами с обратной связью, управляющей концентрацией кислорода во вдыхаемой смеси газов.

В отличие от пульсоксиметрии, которая измеряет насыщение артериальной крови кислородом, в около-инфракрасной спектроскопии (**near-infrared spectroscopy** – NIRS) используется похожая технология передачи длины волны света (700-1000 нм) для измерения разницы между оксигемоглобином и дезоксигемоглобином, отражающей потребление кислорода тканями [44]. NIRS, как было показано в исследованиях J.D. Tobias с коллегами, обеспечивает раннее предупреждение об изменениях оксигенации и способна обнаруживать нарушения перфузии тканей и органов [25, 70]. Ограничением для NIRS является отсутствие абсолютных нормальных значений, поэтому для пациента требуется выбрать собственный исходный уровень показателей. Снижение оксигенации затем определяется как изменение или процент от исходного уровня, а не как падение ниже заданного порогового значения.

**Уровень углекислого газа.** Поддержание нормокарбии и предотвращение гипо- или гиперкарбии при уходе за недоношенным пациентом крайне необходимо для предотвращения целого ряда проблем, в первую очередь неврологического характера, таких как внутричерепные нетравматические кровоизлияния, перивентрикулярная лейкомаляция и др. [65]. Учитывая риски, связанные с использованием постоянных венозных или артериальных катетеров, альтернативой может служить определение  $p\text{CO}_2$  в выдыхаемом воздухе в конце выдоха (End tidal  $\text{CO}_2$  –  $\text{EtCO}_2$ ), или транскутанное определение  $p\text{CO}_2$ .  $\text{EtCO}_2$  мониторы используют инфракрасную абсорбцию или масс-спектроскопию для оценки уровня  $\text{CO}_2$ . Было показано, что он имеет хорошую корреляцию с  $\text{PaCO}_2$  как у доношенных, так и у условно здоровых недоношенных новорожденных [57]. Однако при малых дыхательных объемах и высокой частоте дыхания определяемые значения  $\text{EtCO}_2$  могут занижать истинные значения альвеолярного  $p\text{CO}_2$  у недоношенных младенцев. Например, у детей с ОНМТ, находящихся на ИВЛ, капнография имеет хорошую корреляцию, но плохое соответствие с  $\text{PaCO}_2$ , особенно у новорожденных с тяжелой легочной патологией [34].

Транскутанный мониторинг  $p\text{CO}_2$  является альтернативным способом контроля уровня  $p\text{CO}_2$ , превосходящим по точности  $\text{EtCO}_2$  у новорожденных, находящихся на высокочастотной осцилляторной ИВЛ. Однако нагреваемые электроды необходимо часто перемещать во избежание ожогов кожи.

### **Контроль частоты сердечных сокращений.**

Получить приемлемую электрокардиограмму (ЭКГ) у недоношенного ребенка может быть непросто. Распространенные причины артефактов ЭКГ или плохой формы волны включают недостаточную адгезию электродов, избыток геля или некорректное размещение электродов. Особую осторожность следует проявлять у новорожденных с ЭНМТ, так как при удалении электрода может произойти снятие рогового слоя кожи. Более сложная обработка формы волны ЭКГ включает применение дополнительных фильтров для уменьшения шума и холтеровское мониторирование для более обширного анализа, включая оценку аномальных сердечных ритмов.

### **Перспективы диагностических технологий**

Обычная клиническая практика включает упрощенные сводки кардио-респираторных диаграмм, таких как средняя сатурация кислорода, частота дыхания и частота сердечных сокращений, записанные в медицинских картах. В последнее время, с увеличением объема памяти и программных возможностей прикроватных мониторов, практика расширилась за счет включения более подробной информации, такой как процент времени в заданных целевых диапазонах SpO<sub>2</sub>, возможность просматривать краткосрочные данные клинических кардио-респираторных событий. Однако при постоянном мониторинге дыхания, частоты сердечных сокращений и насыщения крови кислородом существует огромное количество информации, которая никогда не используется. В основном это происходит даже не из-за нехватки доступной памяти для долговременного хранения данных, а из-за неспособности управлять этим огромным объемом данных таким образом, чтобы это могло быть полезно для клинической практики.

Задачи в этой области исследований включают сбор, хранение и обработку файлов значительного размера. После того, как данные собраны и отфильтрованы для удаления шума/артефактов – важного компонента, который может повлиять на окончательный анализ, могут быть применены подходящие модели обработки сигналов. Эти модели могут включать в себя простые статистические измерения (т.е. среднее значение, стандартное отклонение), а также более сложные линейные и нелинейные модели (например, анализ характеристик, энтропию выборки). Такие модели имеют возможность идентифицировать тонкие переходные изменения в показателях, которые не видны визуально. Подобные линейные и нелинейные математические модели позволили установить закономерности динамики SpO<sub>2</sub>, связанные с ретинопатией недоношенных (РН), при этом тяжелая РН оказалась индуцированной более высокой частотой перемежающейся гипоксии, ее большей продолжи-

тельностью [92]. Сегодня задача не столько собрать и сохранить данные, сколько их корректно обработать и интерпретировать.

## **Лечение апноэ недоношенных**

**Биологическая основа терапевтических подходов.** Для наиболее широко используемых методов лечения АН, а именно nCPAP и назначение метилксантинов, их точные механизмы действия все еще находятся в процессе изучения, периодически публикуются новые данные, выдвигаются новые гипотезы. И хотя эти два подхода эффективны и безопасны, необходимо изучать и другие потенциальные методы лечения, направленные на механизмы, лежащие в основе незрелого респираторного контроля у недоношенных новорожденных.

**Ингибирование провоспалительных реакций.** Эта область исследований основана на двух фундаментальных клинических наблюдениях. Первое – неонатальный сепсис обычно проявляется синдромом апноэ. Второе – хориоамнионит ассоциируется со значительной нейро-респираторной заболеваемостью недоношенных детей. В опытах на лабораторных моделях у новорожденных крысят системное введение цитокина интерлейкина-1 $\beta$  (ИЛ-1 $\beta$ ) угнетало дыхательную активность как в состоянии покоя, так и в ответ на гипоксию. Это угнетение дыхания уменьшалось, если предварительно им вводился ингибитор синтеза простагландинов – индометацин [43]. Эти же исследователи показали, что ИЛ-1 $\beta$  связывается с рецепторами ИЛ-1 гематоэнцефалического барьера во время системного воспалительного ответа. Активация рецептора ИЛ-1, в свою очередь, индуцирует синтез простагландина E<sub>2</sub>, который затем поступает в области ствола головного мозга, связанные с дыхательной системой, что приводит к изменению ритма дыхания. Это может расцениваться как основа дыхательных расстройств у новорожденных с инфекционной патологией [90]. Как было описано ранее, внутрилегочная инстилляцией эндотоксина (бактериального липополисахарида) у крысят вызывает быструю экспрессию провоспалительного цитокина ИЛ-1 $\beta$  в респираторных отделах ствола головного мозга и усиление угнетения дыхания. Эти данные указывают на то, что профилактика инфекционных заболеваний пре- и постнатально будет способствовать предупреждению респираторных расстройств и, в частности, АН.

**Оптимизация механосенсорных стимулов.** Уход за недоношенными детьми требует оптимального термального окружения и создания максимальной возможности для родительского взаимодействия, включая контакт кожа-к-коже. К сожалению, последний подход, хотя его следует поощрять, не приводит к улучшению стабильности дыхания. Дыхательный центр, генери-

рующий ритм дыхания в ЦНС, зависит от собственной ритмической активности и сенсорной афферентной стимуляции. Bloch-Salisbury с коллегами продемонстрировали, что их метод механической стимуляции с использованием специального матраса, способен стабилизировать дыхание у недоношенных новорожденных, что проявляется уменьшением частоты апноэ и почти трехкратным сокращением длительности эпизодов SpO<sub>2</sub> менее 85% [85]. В данном исследовании уровень механического воздействия на ребенка был ниже порога поведенческого возбуждения с переходом к бодрствованию и не вызывал очевидного изменения состояния у недоношенных новорожденных. Такой подход явно заслуживает дальнейшего изучения.

**Стимуляция запахом.** Долгое время считалось, что глубоко недоношенные новорожденные практически «глухие» и «слепые» и, соответственно не способны как-то воспринимать внешние воздействия. Сегодня общепризнано, что такие дети обладают развитыми способностями воспринимать стимулы от периферических органов чувств [75]. В частности, функция обоняния у недоношенных детей полностью состоятельна, более того протяженность обонятельной зоны слизистой оболочки носа у плодов 23-40 недель гестации превышает таковую у взрослых [60]. С точки зрения функций восприятия и обонятельного анализа новорожденные демонстрируют способность не только воспринимать и различать запахи, но и привыкать и запоминать их [64]. Такая способность обоняния была обнаружена у 28-недельных недоношенных новорожденных ещё в 70-е года прошлого века, и продолжала исследоваться многие годы. Установлено, что благодаря мимическим реакциям новорожденные выражают предпочтение (ваниль) или отвращение (масляная кислота) к определенным запахам. Эти запахи вызывают не только мимическую реакцию и движение конечностей, но и сопровождаются изменением частоты дыхания [91]. Эффекты могут быть противоположными и зависят от одоранта. Экспериментальным путем было доказано стимулирующее влияние грейпфрута на кардио-респираторный ритм, а запах лаванды оказывал релаксирующее действие [33]. L. Marlier с коллегами исследовали влияние стимуляции запахом на респираторный статус недоношенных новорожденных с АН, резистентным к фармакологическому лечению [52]. Исследование заключалось в неконтролируемой «постоянной» ароматизации инкубатора каплями ванилина, наносимыми на подушки для новорожденных. Было установлено снижение частоты АН без отрицательных побочных эффектов. Кардио-респираторные параметры оставались стабильными, кишечная толерантность сохранялась (ванилин значительно не повышал частоту срыгиваний). На поведенческом уровне авторы не сообщали об увеличении активности или возбудимости на протяжении всего периода ароматического воздей-

ствия. Более поздние исследования подтвердили положительное влияние ванилина на АН [46]. В настоящее время Французские специалисты разработали подробный протокол ароматерапии АН [75]. Они доказали безопасность и эффективность методики. Но в предлагаемом протоколе предусмотрено использование определенных дозированных высокоочищенных ароматизаторов мяты, ванилина и лимона (срок хранения готового препарата 30 суток), а также специальной аппаратуры их распыления в инкубатор.

**Оптимизация газообмена и газового состава крови.** Долгое время предполагалось, что достижение более низкого целевого уровня SpO<sub>2</sub> у младенцев с бронхолегочной дисплазией сопровождается большей частотой эпизодов десатурации. В нескольких крупных исследованиях недоношенные дети были рандомизированы по двум различным уровням целевого SpO<sub>2</sub> с целью выявления их влияния на заболеваемость РН. Отправной идеей было то, что дети с уровнями SpO<sub>2</sub> 95% и выше нуждаются в более длительной кислородотерапии, поэтому акцент был сделан на предпочтительность SpO<sub>2</sub> 85-89% нежели 90-95% у пациентов с ГВ менее 28 недель. Действительно, была установлена меньшая частота развития РН, но летальность в группе с низкими целевыми значениями SpO<sub>2</sub> оказалась выше [87].

Эпизоды персистирующей гипоксии почти всегда являются результатом дыхательных пауз, апноэ или неэффективной вентиляции. На сегодняшний день неясно, увеличивает ли более низкий целевой уровень SpO<sub>2</sub> частоту апноэ с последующей гипоксемией, или же частота апноэ сопоставима между разными целевыми показателями SpO<sub>2</sub>, но более низкий исходный уровень насыщения крови кислородом предрасполагает к более частой или глубокой персистирующей гипоксемии [44]. Однако, учитывая потенциальный оксидативный стресс, связанный с эпизодами персистирующей гипоксии, последних, вероятно, лучше избегать.

Современная неонатальная дыхательная аппаратура, используемая в том числе и для неинвазивной респираторной поддержки, обладает опцией автоматического контроля и изменения концентрации кислорода во вдыхаемом газе. В своем исследовании N. Claire с коллегами сравнили с рутинной регулировкой концентрации вдыхаемого кислорода, выполняемой клиническим персоналом у новорожденных [59]. При автоматизированном регулировании время с насыщением крови кислородом в желаемом диапазоне 87-93% значительно увеличилось, и периоды гипероксии были значительно сокращены по продолжительности.

Наконец, изучается новый подход, предлагающий добавление во вдыхаемый воздух дополнительного CO<sub>2</sub> в очень низкой концентрации для увеличения стимуляции дыхания [29]. Хотя это представляет интерес с физиологи-

ческой точки зрения и, вероятно, будет успешным в уменьшении апноэ, сомнительно, что метод получит широкое клиническое признание, поскольку у большинства недоношенных детей есть предрасположенность к исходной гиперкапнии, из-за чего врачи могут неохотно добавлять во вдыхаемый воздух CO<sub>2</sub>.

**Спонтанное дыхание под постоянным положительным давлением в дыхательных путях (CPAP).** За длительный, практически 50-летний период использования метод CPAP, основанный на создании положительного давления в пределах 4-6 см. водного столба, доказал свою эффективность. Он выполняет двойную функцию – стабилизации объема легких и улучшения проходимости дыхательных путей за счет ограничения закрытия (обструкции) верхних дыхательных путей. Поскольку более длительные эпизоды апноэ часто связаны с обструктивным компонентом, CPAP, по-видимому, эффективен за счет «шинирования» верхних дыхательных путей с помощью положительного давления и снижения риска обструкции глотки или гортани. При более низкой функциональной остаточной емкости, которая характерна для многих недоношенных детей с патологией легких, запасы кислорода в легких, снижаются, и от остановки дыхания до наступления десатурации и брадикардии проходит очень короткое время. Назальный CPAP обычно хорошо переносится большинством недоношенных новорожденных. Описаны методики использования высокопоточного nCPAP, однако есть вопросы к безопасности устройств, дающих практически слабо регулируемый высокий поток.

**Профилактика гастроэзофагеального рефлюкса.** У недоношенных детей часто наблюдаются не только приступы апноэ, брадикардия, десатурация, но и явления гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭР). Поскольку все эти события происходят в раннем постнатальном периоде, часто предполагается наличие причинно-следственной связи. Это привело к широкому использованию антирефлюксных препаратов для уменьшения частоты кардиореспираторных проблем. Однако доказательства связи между ГЭР и кардиореспираторными расстройствами остаются противоречивыми.

Существует множество доказательств сильных и потенциально защитных ингибирующих респираторных рефлексов от стимуляции гортани как у младенцев, так и у животных. Предполагается, что кислая или не кислая рефлюксная масса при ГЭР попадет в область гортани, разовьется приступ апноэ. Однако утверждать о ГЭР как о причине АН с высокой вероятностью нет оснований. Di Fiore с коллегами на большой группе пациентов установили, что только приблизительно 3% приступов АН могут быть связаны с ГЭР [8, 26]. Это послужило основанием рекомендовать воздержаться от рутинной

антирефлюксной терапии у недоношенных новорожденных. Однако есть данные о том, что впоследствии, в постнатальном возрасте нескольких месяцев дети из недоношенных новорожденных могут страдать ГЭР, хирургическая коррекция которого приводила к купированию кардио-респираторных проблем [89].

### **Метилксантины в лечении апноэ недоношенных**

В лечении и профилактике АН метилксантины используются очень давно, уже более четырех десятилетий, практически с периода достижения хоть какой-то выживаемости пациентов с ОНМТ. Среди метилксантинов предпочтение отдается кофеину из-за большей широты безопасного терапевтического диапазона, длительного периода полуэлиминации, обеспечивающего стабильность концентрации препарата в организме. Кофеин имеет широкий диапазон безопасных терапевтических концентраций в плазме крови, находящийся в пределах от 5 до 25 мг/л, при этом токсические эффекты начинают проявляться при уровнях более 40-50 мг/л. Вышеуказанные факторы снижают актуальность мониторинга концентрации кофеина в крови, особенно в сравнении с теофиллином [14, 35]. В итоге кофеин входит в пятерку наиболее часто назначаемых лекарственных средств в неонатологии [56].

Структура молекулы кофеина близка к структуре молекулы аденозина и выступает неспецифическим ингибитором A1 и A2A аденозиновых рецепторов, расположенных в различных отделах мозга [4]. Кофеин стимулирует респираторные нейроны дыхательного центра в стволе головного мозга, увеличивая регулярность и силу их импульсов, увеличивает их чувствительность к углекислому газу и снижает депрессивное воздействие на них гипоксии. Это касается и периферических хеморецепторов [19]. Возрастает активность нейронов коры головного мозга. Итогом описывается снижение летальности и неврологических расстройств к 18 и 22 месяцам скорректированного возраста [49], улучшение моторных функций в 5 и 11 лет [5, 88]. По сравнению с группой плацебо у пациентов, получавших кофеин, была лучше мелкая моторика, зрительное восприятие и зрительно-двигательная интеграция.

Со стороны сердечно-сосудистой системы назначение кофеина дает увеличение ударного объема левого желудочка, положительный инотропный эффект, также сопровождающийся вазопрессорным эффектом. В результате снижается частота нуждаемости в фармакологическом лечении и хирургическом закрытии функционирующего открытого артериального протока (ОАП), сокращается потребность в кардиотонической и вазопрессорной терапии [12].

В 2006 году было проведено большое рандомизированное контролируемое исследование по изучению дозировок кофеина при лечении АН [21]. С тех пор его результат стал наиболее часто цитируемым шаблоном для локальных протоколов терапии кофеином. Однако единого общепринятого стандарта на сегодня нет. Особенно это касается лечения пациентов с ЭНМТ, с гестационным возрастом при рождении менее 29 недель. С уменьшением гестационного возраста увеличивается период полуэлиминации кофеина, возрастает риск передозировки и связанных с ней негативных побочных эффектов [2].

Основные исследования, посвященные фармакокинетике кофеина, датируются периодом 1970-х – 1990-х годов и принадлежат группе исследователей во главе с Jacob V. Aranda [20, 71]. Ими была установлена тесная прямая связь между дозой препарата и его концентрацией в плазме крови и спинномозговой жидкости. Путь введения кофеина (внутривенно или перорально) не оказывает существенного влияния на его фармакокинетику. При пероральном назначении цитрат кофеина быстро и полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта, пиковая концентрация в плазме достигается менее чем через 1 час. При этом практически отсутствует метаболический эффект «первого прохождения через печень».

У недоношенных новорожденных примерно 86% кофеина цитрата экскретируется с мочой в неизмененном виде. Остальная часть вещества метаболизируется в печени. Скорость метаболизма начинает прогрессивно возрастать после рождения и зависит не столько от массы тела при рождении и гестационного возраста, сколько от постнатального возраста [80]. Период полувыведения после рождения варьирует от 40 до 230 часов в зависимости от гестационной зрелости, влияющей на изначальные уровни метаболизма и почечной экскреции. К 6-8 месяцам постконцептуального возраста период полувыведения сокращается до 2-4 часов [15]. Таким образом фармакокинетика кофеина напрямую зависит от скорости метаболизма и почечной экскреции, на которые сильно влияет степень зрелости печеночных ферментов и функции почек, которые в свою очередь зависят от гестационного и постнатального возраста, сопутствующей патологии.

Со времен Jacob V. Aranda и его коллег традиционно используется назначение дозы насыщения 20 мг/кг цитрата кофеина с ежедневной поддерживающей дозой 5, реже 10 мг/кг [71]. Но исследования в этом направлении не прекращаются. Мотивацией многих исследователей является мнение о том, что повышенные дозировки, по-видимому, обеспечивают дополнительную клиническую эффективность в определенных ситуациях [2].

В современной профессиональной литературе имеется много публикаций об эффективности и безопасности высоких доз цитрата кофеина. Заслуживает внимания мета-анализ, проведенный Jing Chen, Lu Jin, и Xiao Chen с целью сравнения эффективности и безопасности использования высоких и низких доз цитрата кофеина при лечении АН [27]. Исследование было очень обширным, включало литературные источники и базы данных PubMed, Cochrane Library, Ovid, Embase, Web of science, Chinese Biomedical Literature, Weipu Journal, Wanfang и CNKI до сентября 2018 года включительно. Авторами были отобраны только рандомизированные контролируемые исследования (13 исследований, включивших 1515 пациентов). Сравнивались результаты использования высоких поддерживающих доз (10-20 мг/кг/сут.) и низких (5-10 мг/кг/сут.). Анализ данных проводился по стандартам Cochrane. Было установлено, что пациенты, получавшие высокие поддерживающие дозы цитрата кофеина статистически значимо нуждались в меньшей продолжительности ИВЛ, чаще успешно экстубировались (меньше частота реинтубаций), демонстрировали меньшую частоту и длительность апноэ, у них реже развивалась БЛД. Кроме статистически значимо большей частоты тахикардии других отрицательных эффектов установлено не было [27]. Это позволило авторам сделать вывод о эффективности и относительной безопасности использования высоких доз кофеина при лечении АН.

Следует отметить, что исследования, описанные выше, касались использования off-label дозировок, поскольку инструкция по медицинскому использованию цитрата кофеина у новорожденных предписывает дозу насыщения 20 мг/кг за 1 час и последующее введение 5 мг/кг каждые 24 часа. Кроме того, следует упомянуть, что в 2019 году была задокументирована серьезная токсичность при раннем использовании высоких доз кофеина [78].

### Список использованной литературы

1. Апноэ недоношенных / Справочник MSD, профессиональная версия.- mode of access: <https://www.msdmanuals.com/ru-overview-of-perinatal-respiratory-disorders>.
2. Применение кофеина у недоношенных новорожденных / Ю.А. Устинович [и др.] // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. - 2021. - том 11, № 3. - с. 348-356.
3. Устинович, Ю.А. Приоритеты в интенсивном выхаживании недоношенных новорожденных / Ю.А. Устинович.- Минск: Альвенто, 2012. - 144 с.
4. Abu-Shaweesh, J.M. Caffeine use in the neonatal intensive care unit / J.M. Abu-Shaweesh, R.J. Martin // Semin. Fetal Neonatal Med. - 2017. - vol. 22, P. 342-347.
5. Academic performance, motor function, and behavior 11 years after neonatal caffeine citrate therapy for apnea of prematurity: an 11-year follow-up of the CAP randomized clinical trial / B. Schmidt [et al.] // JAMA atr. - 2017. - vol. 171, P. 564–572.
6. Adams, J.A. Hypoxemic events in spontaneously breathing premature infants: etiologic basis / J.A. Adams, I.A. Zabaleta, M.A. Sackner // Pediatric Research. - 1997. - vol. 42, P. 463–471.
7. Adenosine A2A-receptor blockade abolishes the roll-off respiratory response to hypoxia in awake lambs / B.J. Koos [et al.] // American Journal of Physiology-Regulatory Integrative and Comparative Physiology. - 2005. - vol. 288, P. 1185-1194.
8. A higher incidence of intermittent hypoxemic episodes is associated with severe retinopathy of prematurity / J.M. Di Fiore [et al.] // J. of Pediatrics-2010. - vol. 157, P. 69-73.
9. Airway inflammation and central respiratory control: results from in vivo and in vitro neonatal rat / K. Gresham [et al.] // Respi. Physiology and Neurobiology. - 2011. - vol. 178, P. 414-421.
10. Altered carotid body function by intermittent hypoxia in neonates and adults: relevance to recurrent apneas / N.R. Prabhakar [et al.] // Respiratory Physiology and Neurobiology. - 2006. - vol. 157, P. 148-153.
11. Anders, T.F. Developmental course of nighttime sleep-wake patterns in full-term and premature infants during the first year of life. I. / T.F.Anders, M. Keener // Sleep. - 1985. - vol. 8, P. 173-192.
12. A pilot randomized controlled trial of early versus routine caffeine in extremely premature infants / A.C. Katheria [et al.] // Am. J. tol. - 2015. - vol. 32, p. 879-886.

13. Apnea is associated with neurodevelopmental impairment in very low birth weight infants / A. Janvier [et al.] // *J. Perinatol.* - 2004. - vol. 24, P. 763-768.
14. Apnea of prematurity / Eichenwald E.C., Committee on Fetus and Newborn, American Academy of Pediatrics // *Pediatrics.* - 2016. - vol. 137: e20153757.
15. Apnea of prematurity and caffeine pharmacokinetics: potential impact on hospital discharge / J. Doyle [et al.] // *J. Perinatol.* - 2016. - vol. 36, p. 141-144.
16. Arterial oxygen saturation profiles in healthy preterm infants / A. Ng [et al.] // *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition.* - 1998. - vol. 79, P. 64-66.
17. Bashambu, M.T., Bhola, M., Walsh, M., Evidence for oxygen use in preterm infants / M.T. Bashambu, M. Bhola, M. Walsh // *Acta ca.* - 2012. - vol.101, P. 29-33.
18. Bohnhorst, B. Detection of hyperoxaemia in neonates: data from three new pulse oximeters / B. Bohnhorst, C.S. Peter, C.F. Poets // *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition.* - 2002. - vol. 87, P. 217-219.
19. Caffeine for apnea of prematurity: effects on the developing brain / A. Atik [et al.] // *Neurotoxicology.* - 2017. - vol. 58, p. 94-102.
20. Caffeine impact on neonatal morbidities / J.V. Aranda [et al.] // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* - 2010. - vol. 23, suppl. 3, p. 20-23.
21. Caffeine therapy for apnea of prematurity / B. Schmidt [et al.] // *N. Engl. J. Med.* - 2006. - vol. 354, p. 2112-2121.
22. Campbell, K. Intensive oxygen therapy as a possible cause of retro-lental fibroplasias: A clinical approach / K. Campbell // *Med. J. Aust.* - 1951. - № 2. - P. 48-52.
23. Cardiorespiratory development in extremely preterm infants: vulnerability to infection and persistence of events beyond term-equivalent age / A.O. Hofstetter [et al.] // *Acta Paediatrica.* - 2008. - vol. 97, P. 285-292.
24. Carroll, J.L. Carotid chemoreceptor “resetting” revisited / J.L. Carroll, I. Kim // *Respir. Physiol. Neurobiol.* - 2014. - vol. 185, P. 30-43.
25. Cerebral oxygenation monitoring using near infrared spectroscopy during one-lung ventilation in adults / Tobias, J.D. [et al.] // *Journal of Minimal Access Surgery.* - 2008. - vol. 4, P. 104-107.
26. Characterization of cardiorespiratory events following gastroesophageal reflux in preterm infants // J.M. Di Fiore [et al.] // *J. of Perinatology.* - 2010. - vol. 30, P. 683-687.
27. Chen, J. Efficacy and Safety of Different Maintenance Doses of Caffeine Citrate for Treatment of Apnea in Premature Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis / J. Chen, L. Jin, X. Chen // *Biomed. Res. Int.* - 2018. - doi: 10.1155/2018/9061234.

28. Chorioamnionitis decreased incidence of respiratory distress syndrome by elevating fetal interleukin-6 serum concentration / K.Shimoya [et al.] // *Human Reproduction*. - 2000. - vol. 15, P. 2234-2240.
29. CO<sub>2</sub> inhalation as a treatment for apnea of prematurity: a randomized double-blind controlled trial / R.E. Alvaro [et al.] // *Journal of Pediatrics*. - 2012. - vol. 160, P. 252-257.
30. Darnall, R.A. The role of CO<sub>2</sub> and central chemoreception in the control of breathing in the fetus and the neonate / R.A. Darnall // *Respir. Physiol. Neurobiol.* - 2010. - vol. 173, P. 201-212.
31. Determinants of lung volume in spontaneously breathing preterm infants/ C.F. Poets [et al.] // *Am. J. of Resp. and Crit. Care Medicine*. - 1997. - vol. 155, P. 649-653.
32. Di Fiore, J.M. Apnea of prematurity – Perfect storm / J.M. Di Fiore, R.J. Martin, E.B. Gauda // *Respiratory Physiology & Neurobiology*. - 2013. - vol. 189, P. 213–222.
33. Effects of olfactory stimulations with scents of grapefruit and lavender oils on renal sympathetic nerve and blood pressure in clock mutant mice / M. Tanida [et al.] // *Auton. Neurosci.* - 2008. - vol. 139, P 1-8.
34. End-tidal carbon dioxide monitoring in very low birth weight infants: correlation and agreement with arterial carbon dioxide / D. Trevisanuto [et al.] // *Pediatric Pulmonology*. - 2012. - vol. 47, P. 367-372.
35. Epidemiological trends among preterm infants with apnea. A twelve-year database review / Regenbogen E. [et al.] // *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* - 2018. - vol. 107, p. 86-92.
36. Fleming, P.J., Bryan AC, Bryan MH. Functional immaturity of pulmonary irritant receptors and apnea in newborn premature infants / P.J. Fleming, A.C. Bryan, M.H. Bryan // *Pediatrics*. - 1978. - vol. 61, P. 515-518.
37. Frey, H.A. The epidemiology, etiology, and costs of preterm birth / H.A. Frey, M.A. Klebanoff // *Semin. Fetal Neonatal Med.* - 2016. - vol. 21, P. 68–73.
38. Gauda, E.B. Developmental maturation of chemosensitivity to hypoxia of peripheral arterial chemoreceptors – invited article / E.B. Gauda, J.L. Carroll, D.F. Donnelly // *Adv. Exp. Med. Biol.* - 2009. - vol. 648, P. 243-255.
39. Genetic basis of apnea of prematurity and caffeine treatment response: role of adenosine receptor polymorphisms. Genetic basis of apnea of prematurity / A. Kumral [et al.] // *Acta Paediatr.* - 2012. - vol. 101, N 7.- P. 299-303.
40. Henderson-Smart, D.J. Methylxanthine treatment for apnoea in preterm infants / D.J. Henderson-Smart, A.G. De Paoli // *Cochrane Database Syst. Rev.* - 2010. - vol. 12: CD000140.

41. Henderson-Smart, D.J. The effect of gestational age on the incidence and duration of recurrent apnea in newborn babies / D.J. Henderson-Smart // *J. Paediatr.* - 198.- vol. 17, P. 273-276.
42. Heritability of apnea of prematurity: a retrospective twin study / E.Bloch-Salisbury [et al.] // *Pediatrics.* - 2010, vol. 126, N 4. - P. 779-787.
43. IL-1 beta depresses respiration and anoxic survival via a prostaglandin-dependent pathway in neonatal rats / A. Olsson [et al.] // *Pediatric search.* - 2003. - vol. 54, P. 326-331.
44. Intermittent hypoxic episodes in preterm infants: do they matter? / R.J. Martin // *Neonatology.* - 2011. - vol. 100, P. 303-310.
45. Jarjour, I.T. Neurodevelopmental outcome after extreme prematurity: a review of the literature / I.T. Jarjour [et al.] // *Pediatr. Neurol.* - 2015. - vol. 52, P. 143-152.
46. Kanbur, B.N. Impact of the odors of Vanilla extract and breast milk on the frequency of apnea in preterm neonates / B.N. Kanbur, S. Balci // *Jpn. J. Nurs. Sci.* - 2020. - vol. 17: e12271.
47. Kitterman, J. The effects of mechanical forces on fetal lung growth / J. Kitterman // *Clin. Perinatol.* - 1996. - vol. 23, P. 727-740.
48. Kumar, P. Peripheral chemoreceptors: function and plasticity of the carotid body / P. Kumar, N.R. Prabhakar // *Comprehensive Physiology.* - 2012. - vol. 2, P. 141–129.
49. Long-term effects of caffeine therapy for apnea of prematurity / B. Schmidt [et al.] // *N. Engl. J. Med.* - 2007. - vol. 357, p. 1893-1902.
50. MacFarlane, P.M. Carotid chemoreceptor development and neonatal apnea / P.M. MacFarlane, A.P. Ribeiro, R.J. Martin // *Respir. Physiol. ol.* - 2013. - vol. 185, P. 170-176.
51. MacLean, J.E. Developmental changes in sleep and breathing across infancy and childhood / J.E. MacLean, D.A. Fitzgerald, K.A. Waters // *Paediatr. Respir. Rev.* - 2015. - vol. 16, P. 276-284.
52. Marlier, L. Olfactory stimulation prevents apnea in premature newborns / L. Marlier, C. Gaugler, J. Messer // *Pediatrics.* - 2005. - vol. 115, P. 83-88.
53. Mathew, O.P. Maintenance of upper airway patency / O.P. Mathew // *J. Paediatr.* - 1985. - vol. 106, P. 863-869.
54. Maturation of peripheral arterial chemoreceptors in relation to neonatal apnoea / E.B. Gauda [et al.] // *Semin. Neonatol.* - 2004. - vol. 9, P. 181-194.
55. Measurement of the CO<sub>2</sub> apneic threshold in newborn infants: possible relevance for periodic breathing and apnea / A. Khan [et al.] // *J. Appl. Physiology.* - 2005. - vol. 98, P. 1171–1176.

56. Medication use in the neonatal intensive care unit / Hsieh E.M. [et al.] // *Am. J. Perinatol.* - 2014. - vol. 31, p. 811-821.
57. Molloy, E.J. Are carbon dioxide detectors useful in neonates? / E.J. Molloy, K. Deakins // *Arch. Dis. Childhood. Fet. Neonat. Edition.* - 2006. - vol. 91, P. 295-298.
58. Mori, R. Antenatal corticosteroids promote survival of extremely preterm infants born at 22 to 23 weeks of gestation / R. Mori, S. Kusuda, M. Fujimura // *J. Pediatr.* - 2011. - Vol. 159, № 1.- P. 110–114.
59. Multicenter crossover study of automated control of inspired oxygen in ventilated preterm infants / N. Claire [et al.] // *Pediatrics.* - 2011.- vol. 127, P. 76-83.
60. Nakashima, T. Vomeronasal organs and nerves of Jacobson in the human fetus / T. Nakashima, C.P. Kimmelman, J.B. Snow // *Acta olog.* - 1985. - vol. 99, P. 266-271.
61. Neurodevelopmental outcome at 2 years for preterm children born at 22 to 34 weeks' gestation in France in 2011: EPIPAGE-2 cohort study / V. Pierrat [et al.] // *BMJ.* - 2017. - vol. 358, P. 3448.
62. Neuronal activation in the nucleus of the solitary tract following jejunal lipopolysaccharide in the rat / G. Gakis [et al.] // *Autonomous ence.* - 2009. - vol. 148, P. 63-68.
63. Obstructive, mixed and central apnea in the neonate: physiologic correlates / N.N. Finer [et al.] // *J. Pediatr.* - 1992. - vol. 121, N 6. - P. 943-950.
64. Olfactory familiarization and discrimination in preterm and full-term newborns / N. Goubet [et al.] // *Infancy.* - 2002. - vol 3, P. 53-75.
65. PaCO<sub>2</sub> and neurodevelopment in extremely low birth weight infants / L.A. McKee [et al.] // *Journal of Pediatrics.* - 2009. - vol. 155, P. 217-221.
66. Paolillo, P. Apnea of prematurity / P. Paolillo, S. Picone // *Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine.* - 2013. - vol. 2, N 2: e020213 doi: 10.7363/020213.
67. Pathways underlying afferent signaling of bronchopulmonary immune activation to the central nervous system / M.W. Hale [et al.] // *Chem. Immunol. Allergy* 2012. - vol. 98, P. 118-141.
68. Peripheral chemoreceptors determine the respiratory sensitivity of central chemoreceptors to CO<sub>2</sub> / G.M. Blain [et al.] // *Journal of gy.* - 2010. - vol. 588, P. 2455-2471.
69. Persistence of the biphasic ventilatory response to hypoxia in preterm infants / R.J. Martin [et al.] // *Journal of Pediatrics.* - 1998. - vol. 132, P. 960-964.
70. Petrova, A. Near-infrared spectroscopy in the detection of regional tissue oxygenation during hypoxic events in preterm infants undergoing critical care / A.

- Petrova, R. Mehta // *Pediatric Critical Care Medicine*. - 2006. - vol. 7, P. 449-454.
71. Pharmacokinetic profile of caffeine in the premature newborn infant with apnea / J.V. Aranda [et al.] // *J. Pediatr.* - 1979. - vol. 94, p. 663–668.
  72. Poets, C.F. Apnea of prematurity: what can observational studies tell us about pathophysiology? / C.F. Poets // *Sleep Med.* - 2010. - vol. 11, P. 701-707.
  73. Postnatal development of periodic breathing cycle duration in term and preterm infants / M.H. Wilkinson [et al.] // *Pediatric Research*. - 2007. - vol. 62, P. 331–336.
  74. Pre-Bötzinger complex: a brainstem region that may generate respiratory rhythm in mammals / J.C. Smith [et al.] // *Science*. - 1991. - vol. 254, P. 726-729.
  75. Protocol of controlled odorant stimulation for reducing apnoeic episodes in premature newborns: a randomised open-label Latin-square study with independent evaluation of the main endpoint (PREMODEUR) / P. Duchamp-Viret [et al.] // *BMJ Open*. - 2021. - N. 11:e047141. doi:10.1136.
  76. Reeves, S.R. Early postnatal chronic intermittent hypoxia modifies hypoxic respiratory responses and long-term phrenic facilitation in adult rats / S.R. Reeves, G.R. Mitchell, D. Gozal // *Am. J. Physiology-Regulatory Integrative and Comparative Physiology*. - 2006. - vol. 290, P. 1664-1671.
  77. Reliability of conventional and new pulse oximetry in neonatal patients / Jr. Hay [et al.] // *Journal of Perinatology*. - 2002. - vol. 22, P. 360-366.
  78. Rostas, S.E. Caffeine Therapy in Preterm Infants: The Dose (and Timing) Make the Medicine / S.E. Rostas, C. McPherson // *Neonatal Netw.* - 2019. - vol. 38, N. 6, p. 365-374.
  79. Sanchez-Esteban, J. Mechanical forces in fetal lung development: opportunities for translational research / J. Sanchez-Esteban // *Front. Pediatr.* - 2013. - vol. 1, P. 1-3.
  80. Caffeine citrate – is it a silver bullet in neonatology? / B. Shrestha, G. Jawa // *Pediatr. Neonatol.* - 2017. - vol. 58, p.391-397.
  81. Sleeping position, oxygen saturation and lung volume in convalescent, prematurely born infants / Z. Kassim [et al.] // *Arch. Dis. Child. Fetal and Neonatal Ed.* - 2007. - vol. 92, P. 347-350.
  82. Sola, A. Clinical practices in neonatal oxygenation: where have we failed? What can we do? / A. Sola, Y.P. Saldeño, V. Favareto // *J. Perinatol.* - 2008. - vol. 28, Suppl 1.- P. 28-34.
  83. Sola, A. Oxygen as a neonatal health hazard: call for détente in clinical practice / A. Sola, M.R. Rogido, R. Deulofeut // *Acta. Paediatr.* - 2007. – vol. 96, № 6. - P. 801-812.

84. Spinal adenosine A<sub>2</sub>(A) receptor inhibition enhances phrenic long term facilitation following acute intermittent hypoxia / M.S. Hoffman [et al.] // *The Journal of Physiology*. - 2010. - vol. 588 (Pt 1), P. 255-266.
85. Stabilizing immature breathing patterns of preterm infants using stochastic mechanosensory stimulation / E. Bloch-Salisbury [et al.] // *J. Appl. Physiology*. - 2009. - vol. 107, P. 1017-1027.
86. Stenson, B. Increased 36-week survival with high oxygen saturation target in extremely preterm infants / B. Stenson, P. Brocklehurst, W. Tarnow-Mordi // *New Eng. J. of Medicine*. - 2011. - vol. 364, p. 1680-1682.
87. SUPPORT Study Group of the Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network, Target ranges of oxygen saturation in extremely preterm infants. *New Eng. J. of Medicine*. - 2010. - vol. 362, p. 1959-1969.
88. Survival without disability to age 5 years after neonatal caffeine therapy for apnea of prematurity / B. Schmidt [et al.] // *JAMA*. - 2012. - vol. 307, p. 275-282.
89. Temporal association of polysomnographic cardiorespiratory events with GER detected by MII-pH probe in the premature infant at term / J. Nunez [et al.] // *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. - 2011. - vol. 52, p. 523-531.
90. The induced prostaglandin E<sub>2</sub> pathway is a key regulator of the respiratory response to infection and hypoxia in neonates / A.O. Hofstetter [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. - 2007. - vol. 104. - P. 9894-9899.
91. The olfactory sensitivity of the premature newborn / L. Marlier [et al.] // *Arch. Pediatr*. - 2007. - vol. 14, p.45-53.
92. The relationship between patterns of intermittent hypoxia and retinopathy of prematurity in preterm infants / J.M. Di Fiore [et al.] // *Pediatric search*. - 2012. - vol. 72, p. 606-612.
93. Trends in care practices, morbidity, and mortality of extremely preterm neonates, 1993–2012 / B.J. Stoll [et al.] // *JAMA*. - 2015. - vol. 314, p.1039-1051.
94. Trevisanuto, D. Changes over time in delivery room management of extremely low birth weight infants in Italy / D. Trevisanuto [et al.] // *tion*. - 2014. - vol. 85, p. 1072–1076.
95. Vagal afferents modulate cytokine-mediated respiratory control at the neonatal medulla oblongata / K.V. Balan [et al.] // *Respiratory Physiology and Neurobiology*. - 2011. - vol. 178, p. 458-464.
96. Vagedes, J. Averaging time, desaturation level, duration and extent / J. Vagedes, C.F. Poets, K. Dietz // *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition*. - 2013. - vol. 98, p. 265-266.

97. World Health Organization (WHO). WHO Recommendations on Interventions to Improve Preterm Birth Outcomes. 2015, Geneva, WHO.
98. Zhao, J. Apnea of prematurity: from cause to treatment / J. Zhao, F. Gonzalez, D. Mu // Eur. J. Pediatr. - 2011. - vol. 170, p. 1097-1105.

Учебное издание

Устинович Юрий Анатольевич

## **АПНОЭ НЕДОНОШЕННЫХ**

Учебно-методическое пособие

В авторской редакции

Подписано в печать 25.02.2022. Формат 60x84/16. Бумага «Discovery».

Печать ризография. Гарнитура «Times New Roman».

Печ. л. 2,38. Уч.- изд. л. 1,81. Тираж 100 экз. Заказ 85.

Издатель и полиграфическое исполнение –  
государственное учреждение образования «Белорусская медицинская  
академия последипломного образования».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,  
распространителя печатных изданий № 1/136 от 08.01.2014.

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,  
распространителя печатных изданий № 3/1275 от 23.05.2016.

220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3, кор.3.