DOI: 10.56871/UTJ.2023.63.23.004
УДК [616.233+616.24]-053.32-007.17-036.1-084-07+616.24-008.444

ОСОБЕННОСТИ ЭПИЗОДОВ АПНОЭ И ПЕРИОДИЧЕСКОГО ДЫХАНИЯ У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ, СТРАДАЮЩИХ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ

© Анна Юрьевна Трапезникова, Дмитрий Олегович Иванов

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

Контактная информация: Анна Юрьевна Трапезникова — к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми. E-mail: anka.solomaha@yandex.ru ORCID ID: 0000-0003-4461-4322 eLIBRARY ID: 53869562 SPIN: 5409-3164

Для цитирования: Трапезникова А.Ю., Иванов Д.О. Особенности эпизодов апноэ и периодического дыхания у недоношенных детей, страдающих бронхолегочной дисплазией // Университетский терапевтический вестник. 2023. Т. 5. № 4. С. 54–62. DOI: https://doi.org/10.56871/UTJ.2023.63.23.004

Поступила: 30.03.2023 ***Одобрена: 01.08.2023*** ***Принята к печати: 01.09.2023***

РЕЗЮМЕ. 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. Одной из наиболее часто встречающихся патологий респираторного тракта у детей, родившихся недоношенными, является бронхолегочная дисплазия (БЛД). Примерно у 25% детей с диагностированной среднетяжелой или тяжелой степенью БЛД развивается легочная гипертензия (ЛГ), что заметно влияет на клинические исходы. Большинство детей с очень низкой массой тела при рождении (< 1500 граммов) подвержены возникновению эпизодов апноэ вследствие незрелости структур ствола мозга и периферических хеморецепторов. 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. Для недоношенных детей характерны узкий просвет дыхательных путей, развитие мышечной гипотонии, которая в последующем способствует возникновению обструкции верхних дыхательных путей (ВДП), использование искусственной вентиляции легких (ИВЛ) в течение длительного временно́го интервала, приводящее к развитию воспаления и вследствие этого сужению ВДП, незрелый контроль дыхания. Эти факторы способствуют появлению интермиттирующих (периодических) гипоксемических эпизодов, проявляющихся во время событий апноэ и периодического дыхания (ПД), и, как следствие, частых изменений сатурации кислорода С целью выявления эпизодов апноэ и периодического дыхания используют полисомнографические методы, которые позволяют провести комплексную диагностику нарушений дыхания во сне и дифференцировать вид эпизодов апноэ и которые необходимы для индивидуального подхода к терапии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: недоношенные дети; бронхолегочная дисплазия; апноэ.

PECULIARITIES OF APNEA AND PERIODIC RESPIRATORY EPISODES IN PREMATURE CHILDREN SUFFERING BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA

© Anna Yu. Trapeznikova, Dmitry O. Ivanov

Saint Petersburg State Pediatric Medical University. Lithuania 2, Saint Petersburg, Russian Federation, 194100

Contact information: Anna Yu. Trapeznikova — Candidate of Medical Sciences, Department of Propedeutics of Childhood Diseases with a course of general childcare. E-mail: anka.solomaha@yandex.ru ORCID: 0000-0003-4461-4322 eLIBRARY ID: 53869562 SPIN: 5409-3164

For citation: Trapeznikova AYu, Ivanov DO. Peculiarities of apnea and periodic respiratory episodes in premature children suffering bronchopulmonary dysplasia. University therapeutic journal (St. Petersburg). 2023;5(4):54-62. DOI: https://doi.org/10.56871/UTJ.2023.63.23.004

Received: 30.03.2023 ***Revised: 01.08.2023*** ***Accepted: 01.09.2023***

SUMMARY. At present, premature birth is one of the serious problems of perinatology, obstetrics and pediatrics in connection with the occurrence of serious complications for both the fetus and the mother. One of the most common respiratory pathologies in infants born prematurely is bronchopulmonary dysplasia (BPD). Approximately 25% of infants diagnosed with moderate to severe BPD develop pulmonary hypertension (PH), which significantly affects clinical outcomes. Most infants with very low birth weight (< 1500 grams) are susceptible to apnea episodes due to immaturity of brain stem structures and peripheral chemoreceptors. The problem of respiratory disorders in sleep in premature infants has long attracted the attention of foreign researchers, but insufficient data have been accumulated on the features of respiratory disorders in sleep in premature infants suffering from bronchopulmonary dysplasia complicated by pulmonary hypertension. Narrow airway lumen due to its small diameter, development of muscular hypotension, which subsequently contributes to the occurrence of upper airway obstruction, the use of artificial ventilation for a long time interval, leading to the development of inflammation and, as a result, narrowing upper airway, immature respiratory control characteristic of premature infants, contribute to the appearance of intermittent (periodic) hypoxemic episodes manifested during apnea and periodic respiration events and, as a consequence, frequent changes in oxygen saturation. In order to diagnose episodes of apnea and periodic breathing, polysomnographic methods are used that make it possible to carry out a comprehensive diagnosis of respiratory disorders in sleep, to differentiate the type of apnea episodes necessary for an individual approach to therapy.

KEY WORDS: premature infants; bronchopulmonary dysplasia; apnea.

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 аккумулирования энергии. Тщательная оценка состояний сна и бодрствования — необходимый элемент ухода за недоношенным ребенком, который способствует оптимизации процесса развития нервной системы [1].

Процессы, контролирующие сон и дыхание, активны уже на ранних сроках внутриутробного развития плода и достигают своего пика после его рождения. Первые недели и месяцы жизни ребенка характеризуются быстрыми изменениями. 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.

Важную роль в регуляции дыхания выполняют расположенные в области бифуркации сонных артерий хеморецепторы каротидного синуса, гипоксия способствует учащению и увеличению регулярности импульсов, посылаемых ими. 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 H. Rigatto и соавт. в исследовании показали, что тонизирующая активность каротидного синуса обеспечивает до 40% регуляции дыхания у недоношенных детей и лишь 14% — у доношенных младенцев [2]. Значение высокого тонизирующего влияния на регуляцию дыхания до конца неясно. Предполагается, что оно способствует повышенному риску возникновения периодического дыхания и коротких эпизодов апноэ у недоношенных детей [3]. Кроме того, 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 гипокапнии и респираторной нестабильности [4–6].

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-го типа, артериальную гипертензию и сердечную недостаточность [7, 8]. В исследованиях на животных показано, что большую роль в этом играют хеморецепторы каротидного синуса [9]. Ранее опубликованный метаанализ показал, что у детей и подростков, рожденных недоношенными, системное артериальное давление было выше, чем у детей, родившихся в срок [10].

Незрелость контроля дыхания, проведение искусственной вентиляции легких (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 [11–13]. Большинство из них устраняются путем увеличения фракции вдыхаемого кислорода (FiO_2), что приводит к некоторой степени гипероксемии. Это затрудняет поддержание сатурации кислорода (SpO_2) в пределах целевого диапазона (≥92% для недоношенных детей, страдающих БЛД, 94–95% и более для недоношенных детей с БЛД-ассоциированной легочной гипертензией [14]), и младенцы могут проводить значительные промежутки времени с SpO_2 ниже или выше целевых значений [15–18], что требует постоянного мониторирования с целью своевременной коррекции [19]. 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 [11]. Показано, что длительная интермиттирующая гипоксемия, начинающаяся в первую неделю после рождения, связана с повышенным риском развития тяжелой бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей [20, 21].

В клинической практике коррекция значений FiO_2 является наиболее распространенной стратегией при снижении уровня сатурации кислорода с целью поддержания его в заданном диапазоне. Тем не менее исследования показали, что недоношенные дети, получающие дополнительный кислород, проводят менее 50% времени в пределах целевого диапазона [22]. 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 [23]. 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 [24].

Ранее проведенные исследования на грызунах показали отрицательное воздействие на когнитивную функцию интермиттирующей гипоксии из-за повышенного окислительного стресса и развития воспаления [25]. Наблюдения за недоношенными детьми в условиях реанимации показывают отрицательное воздействие гипоксемических событий на клинические исходы [26]. Гипоксемия может вызвать или усугубить эпизоды периодического дыхания [27], а дополнительная кислородотерапия способствует минимизации рисков возникновения данных паттернов [28].

В исследованиях на животных было показано, что интермиттирующая гипоксемия приводит к увеличению концентрации внеклеточного супероксида [29], стимулирует экспрессию фактора, индуцируемого гипоксией (HIF) 1α [30], ухудшает экспрессию HIF-2α и подавляет супероксиддисмутазу, что приводит к общей проокислительной передаче сигналов. Кроме того, воздействие интермиттирующей гипоксемии в раннем послеродовом периоде нарушает паттерны экспрессии белков, участвующих в дофаминовом сигнале

[31], и вызывает провоспалительный ответ, включая повышение уровней фактора некроза опухоли α и интерлейкин-1b [30]. Таким образом, у детей эпизоды интермиттирующей гипоксемии могут вызывать каскад патологических реакций, запуская прооксидантный, провоспалительный или нейромедиаторный пути дисбаланса.

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 [32, 33]. Гипоксемия также может увеличивать легочное сосудистое сопротивление, что приводит к появлению шунтирования справа налево через внелегочные каналы [34]. 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 [35]. 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 [36]. Младенцы с тяжелой ретинопатией недоношенных имеют больше интермиттирующих гипоксемических эпизодов, особенно длительных, превышающих 60 секунд [37].

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 недоношенных новорожденных во время кратковременных эпизодов периодического дыхания [38, 39]. Был также описан случай смерти ребенка от SIDS (sudden infant death syndrome, синдром внезапной детской смерти), у которого были зафиксированы длительные эпизоды периодического дыхания [40], что послужило причиной более детального изучения данного феномена зарубежными и отечественными учеными [41, 42]. 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 [43].

Для детей, родившихся недоношенными, характерно выявление эпизодов обструктивного апноэ (ОА), которые, как правило, диагностируются через день или два после рождения недоношенного ребенка. В дальнейшем их частота снижается, и к 36–40 неделям ПМВ эти эпизоды не регистрируются [44]. Однако опубликованы данные о длительном сохранении таких эпизодов у детей, страдающих БЛД [45]. В настоящее время в связи с трудностью диагностики событий апноэ в указанной возрастной группе имеется ограниченное количество информации об этих эпизодах.

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 [8]. Особенность структуры верхних дыхательных путей [46], нарушение вентиляционного контроля, низкий порог возбуждения [47], высокая чувствительность хеморецепторов гортани [48] и преобладание REM-фазы сна [49] способствуют более частому появлению эпизодов обструктивного апноэ у недоношенных детей. Проведенное исследование по изучению детского сна и здоровья (The Clevel and Children’s Sleep and Health Study — CCSHS, 2003) показало, что у детей, рожденных преждевременно, увеличивается вероятность нарушений дыхания во время сна в три раза по сравнению с доношенными детьми [50]. 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. Обструктивное апноэ во сне у детей способствует задержке

роста и развития, когнитивным нарушениям и может привести к внезапной младенческий смерти. Это подчеркивает необходимость динамического наблюдения за недоношенными детьми после выписки из стационара.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bennet L., Walker D.W., Horne R.S.C. Waking up too early — the consequences of preterm birth on sleep development. Journal of Physiology. 2018; 596(23): 5687–5708. DOI: 10.1113/JP274950.
2. Rigatto H., Brady J.P., R. de la Torre Verduzco. Chemoreceptor reflexes in preterm infants: I. The effect of gestational and postnatal age on the ventilatory response to inhalation of 100% and 15% oxygen. Pediatrics. 1975; 55(5): 604–13.
3. MacFarlane P.M., Ribeiro A.P., Martin R.J. Carotid chemoreceptor development and neonatal apnea. Respir. Physiol. Neurobiol. 2013; 185(1): 170–6. DOI: 10.1016/j.resp.2012.07.017.
4. Nock M.L., Difiore J.M., Arko M.K. et al. Relationship of the ventilatory response to hypoxia with neonatal apnea in preterm infants. J. Pediatr. 2004; 144(3): 291–5. DOI: 10.1016/j.jpeds.2003.11.035.
5. Иванов Д.О., Атласов В.О., Бобров С.А. и др. Руководство по перинатологии. СПб.: Информ-Навигатор; 2015.
6. Шабалов Н.П., Цвелев Ю.В., Кира Е.Ф. и др. Основы перинатологии. М.: МЕДпресс-информ; 2002.
7. Schultz H.D., Marcus N.J., Del Rio R. Role of the carotid body in the pathophysiology of heart failure. Curr. Hypertens. Rep. 2013; 15(4): 356–62.
8. Соломаха А.Ю., Лисовская Н.А., Бочкарев М.В. и др. Нарушения дыхания во сне у людей разных возрастных групп. Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2020; 106(1): 31–43.
9. Del Rio, Andrade D.C., Marcus N.J. et al. Selective carotid body ablation in experimental heart failure: a new therapeutic tool to improve cardiorespiratory control. Exp. Physiol. 2015; 100(2): 136–42. DOI: 10.1113/expphysiol.2014.079566.
10. De Jong F., Monuteaux M.C., Van ElburgR.M. et al. Systematic review and meta-analysis of preterm birth and later systolic blood pressure. Hypertension. 2012; 59(2): 226–34. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.181784.
11. Chandrasekharana P., Lakshminrusimha S. Oxygen therapy in preterm infants with pulmonary hypertension. Semin. Fetal Neonatal Med. 2020; 25(2): 1–7. DOI: 10.1016/j.siny.2019.101070.
12. Новикова В.П., Бойцова Е.В., Нестеренко З.В. и др. Избранные вопросы детской пульмонологии. Учебно-методическое пособие для студентов 4 курса лечебного факультета, специальности «лечебное дело» и «медико-профилактическое дело. СПб.; 2022.
13. Миночкин П.И., Ткаченко А.С., Боронина И.В., Кулев М.А. Эффективность и безопасность объемно-целевой вентиляции легких у детей с бронхолегочной дисплазией. Russian Biomedical Research. 2022; 7(4): 114–20.
14. Cummings J.J., Polin R.A. Committee on Fetus and Newborn. Oxygen Targeting in Extremely Low Birth Weight Infants. Pediatrics. 2016; 138(2): e20161576.
15. Bancalari E., Claure N. Respiratory instability and hypoxemia episodes in preterm infants. Am. J. Perinatol. 2018; 35: 534–6. DOI: 10.1055/s-0038-1637760.
16. Трапезникова А.Ю., Петрова Н.А., Образцова Г.И. и др. Нарушения дыхания во сне и БЛД-ассоциированная легочная гипертензия у недоношенных детей. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2021; 20(6): 135–42.
17. Соломаха А.Ю., Петрова Н.А., Иванов Д.О., Свиряев Ю.В. Нарушения дыхания во сне у недоношенных детей с бронхолегочной дисплазией и легочной гипертензией. Педиатр. 2017; 8(6): 5–10.
18. Прометной Д.В., Александрович Ю.С., Вороненко И.И. Факторы риска, предикторы и современная диагностика бронхолегочной дисплазии. Педиатр. 2017; 8(3): 142–50. DOI: 10.17816/PED83142-150.
19. Трапезникова А.Ю., Петрова Н.А., Образцова Г.И. и др. Эпизоды апноэ и периодического дыхания у недоношенных детей с БЛД-ассоциированной ле-

гочной гипертензией. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2022; 67(2): 94–9.

20. Jensen E.A., Whyte R.K., Schmidt B. et al. Association between intermittent hypoxemia and severe bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. J. Respir. Crit. Care Med. 2021; 204(10): 1192–9. DOI: 10.1164/rccm.202105-1150OC.
21. Соломаха А.Ю., Иванов Д.О. Особенности этиологии и диагностики БЛД-ассоциированной легочной гипертензии у недоношенных детей. Children's Medicine of the North-West. 2021; 9(2): 22–7.
22. Hagadorn J.I., Furey A.M., Nghiem T.H. et al. AVIOx Study Group. Achieved versus intended pulse oximeter saturation in infants born less than 28 weeks' gestation: the AVIOx study. Pediatrics. 2006; 118(4): 1574–82. DOI: 10.1542/peds.2005-0413.
23. Van Zanten H.A., Tan R.N., Thio M. et al. The risk for hyperoxaemia after apnoea, bradycardia and hypoxaemia in preterm infants. Arch. Dis. Child. Fetal. Neonata. Ed. 2014; 99(4): 269–73. DOI: 10.1136/archdischild-2013-305745.
24. Di Fiore J.M., Martin R.J., Raffay T.M. et al. Intermittent hypoxemia and bronchopulmonary dysplasia: manifestations of immature respiratory control and the preterm lung. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2021; 204(10): 1126–7. DOI: 10.1164/rccm.202109-2077ED.
25. McCoy J.G., McKenna J.T., Connolly N.P. et al. One week of exposure to intermittent hypoxia impairs attentional set-shifting in rats. Behav. Brain Res. 2010; 210: 123–6. DOI: 10.1016/j.bbr.2010.01.043.
26. Stenson B., Brocklehurst P., Tarnow-Mordi W. Increased 36-week survival with high oxygen saturation target in extremely preterm infants. N. Engl. J. Med. 2011; 364: 1680–2. DOI: 10.1056/NEJMc1101319.
27. Al-Matary A., Kutbi I., Qurashi M. et al. Increased peripheral chemoreceptor activity may be critical in destabilizing breathing in neonates. Semin Perinatol. 2004; 28(4): 264–72. DOI: 10.1053/j.semperi.2004.08.003.
28. Simakajornboon N., Beckerman R.C., Mack C. et al. Effect of supplemental oxygen on sleep architecture and cardiorespiratory events in preterm infants. Pediatrics. 2002; 110(5): 884–8. DOI: 10.1542/peds.110.5.884.
29. Овсянников Д.Ю., Кантемирова М.Г., Павлова Е.С. и др. Современные подходы к диагностике и терапии легочной гипертензии у детей с бронхолегочной дисплазией. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2020; 99(1): 175–85.
30. Galiè N., Hoeper M.M., Humbert M. et al. 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). European Heart Journal. 2009; 30(20): 2493–2537. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp297.
31. Baker C.D., Abman S.H., Mourani P.M. Pulmonary hypertension in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia. Pediatr. Allergy Immunol. Pulmonol. 2014; 27(1): 8–16. DOI: 10.1089/ped.2013.0323.
32. Elberson V.D., Nielsen L.C., Wang H. et al. Effects of intermittent hypoxia and hyperoxia on angiogenesis and lung development in newborn mice. J. Neonatal Perinat. Med. 2015; 8: 313–22. DOI: 10.3233/NPM-15814134.
33. Xu X.F., Lv Y., Gu W.Z. et al. Epigenetics of hypoxic pulmonary arterial hypertension following intrauterine growth retardation rat: epigenetics in PAH following IUGR. Respir. Res. 2013; 14: 1–10. DOI: 10.1186/1465-9921-14-20.
34. Ratner V., Slinko S., Utkina-Sosunova I. et al. Hypoxic stress exacerbates hyperoxia-induced lung injury in a neonatal mouse model of bronchopulmonary dysplasia. Neonatology. 2009; 95(4): 299–305. DOI: 10.1159/000178798.
35. Gaultier C., Gallego J. Development of respiratory control: evolving concepts and perspectives. Respir. Physiol. Neurobiol. 2005; 149: 3–15. DOI: 10.1016/j.resp.2005.04.018.
36. Poets C.F., Roberts R.S., Schmidt B. et al. Association between intermittent hypoxemia or bradycardia and late death or disability in extremely preterm infants. JAMA. 2015; 314(6): 595–603.
37. Di Fiore J.M., Kaffashi F., Loparo K. et al. The relationship between patterns of intermittent hypoxia and retinopathy of prematurity in preterm infants. Pediatr. Res. 2012; 72(6): 606–12. DOI: 10.1038/pr.2012.132.
38. Decima P.F., Fyfe K.L., Odoi A. et al. The longitudinal effects of persistent periodic breathing on cerebral oxygenation in preterm infants. Sleep Med. 2015; 16: 729–35. DOI: 10.1016/j.sleep.2015.02.537.
39. Блох Р.А., Цыбина Н.А., Соломаха А.Ю., Блох М.Е. Синдром внезапной детской смерти: эпидемиология, факторы риска, профилактика. Медицина: теория и практика. 2021; 6(2): 38–45.
40. Mohr M.A., Fairchild K.D., Patel M. et al. Quantifi cation of periodic breathing in premature infants. Physiol. Meas. 2015; 36(7): 1415–27. DOI: 10.1088/0967-3334/36/7/1415.
41. Horne R.S. Sudden infant death syndrome: current perspectives. Intern. Med. J. 2019; 49(4): 433–8. DOI: 10.1111/imj.14248.
42. Кораблева Н.Н., Макаров Л.М., Балыкова Л.А. и др. Псевдоугрожающие состояния у детей первого года жизни. Российский вестник перинатологи и педиатрии. 2019; 64(2): 13–21.
43. Payer C., Urlesberger B., Pauger M. et al. Apnea associated with hypoxia in preterm infants: impact on cerebral blood volume. Brain Dev. 2003; 25(1): 25–31. DOI: 10.1016/s0387-7604(02)00121-3.

44. Katz E.S., Mitchell R.B., D'Ambrosio C.M. Obstructive sleep apnea in infants. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2012; 185: 805–16. DOI: 10.1164/rccm.201108-1455CI.
45. Gortner L., Misselwitz B., Milligan D. et al. Rates of bronchopulmonary dysplasia in very preterm neonates in Europe: results from the MOSAIC cohort. Neonatology. 2011;- 99: 112–7. DOI: 10.1159/000313024.
46. Arens R., Marcus C.L. Pathophysiology of upper airway obstruction: a developmental perspective. Sleep. 2004; 27: 997–1019. DOI: 10.1093/sleep/27.5.997.
47. Garcia A.J. 3rd, Koschnitzky J.E., Ramirez J.-M. The physiological determinants of sudden infant death syndrome **7** pir Physiol Neurobiol. 2013; 189(2): 288–300. DOI: 10.1016/j.resp.2013.05.032.
48. Reix P., St-Hilaire M., Praud J.P. Laryngeal sensitivity in the neonatal period: from bench to bedside. Pediatr. Pulmonol. 2007; 42: 674–82. DOI: 10.1002/ppul.20645.
49. Curzi-Dascalova L., Peirano P., Morel-Kahn F. Development of sleep states in normal premature and full-term newborns. Dev. Psychobiol. 1988; 21: 431–44.
50. Payer C., Urlesberger B., Pauger M. et al. Apnea associated with hypoxia in preterm infants: impact on cerebral blood volume. Brain Dev. 2003; 25(1): 25–31. DOI: 10.1016/s0387-7604(02)00121-3.

REFERENCES

1. Bennet L., Walker D.W., Horne R.S.C. Waking up too early — the consequences of preterm birth on sleep development. Journal of Physiology. 2018; 596(23): 5687–5708. DOI: 10.1113/JP274950.
2. Rigatto H., Brady J.P., R. de la Torre Verduzco. Chemoreceptor reflexes in preterm infants: I. The effect of gestational and postnatal age on the ventilatory response to inhalation of 100% and 15% oxygen. Pediatrics. 1975; 55(5): 604–13.
3. MacFarlane P.M., Ribeiro A.P., Martin R.J. Carotid chemoreceptor development and neonatal apnea. Respir. Physiol. Neurobiol. 2013; 185(1): 170–6. DOI: 10.1016/j.resp.2012.07.017.
4. Nock M.L., Difiore J.M., Arko M.K. et al. Relationship of the ventilatory response to hypoxia with neonatal apnea in preterm infants. J. Pediatr. 2004; 144(3): 291–5. DOI: 10.1016/j.jpeds.2003.11.035.
5. Ivanov D.O., Atlasov V.O., Bobrov S.A. i dr. Rukovodstvo po perinatologii. [Guide to perinatology]. Sankt-Peterburg: Inform-Navigator Publ.; 2015. (in Russian).
6. Shabalov N.P., Cvelev Yu.V., Kira E.F. i dr. Osnovy perinatologii. [Fundamentals of perinatology]. Moskva: MEDpress-inform Publ.; 2002. (in Russian).
7. Schultz H.D., Marcus N.J., Del Rio R. Role of the carotid body in the pathophysiology of heart failure. Curr. Hypertens. Rep. 2013; 15(4): 356–62.
8. Solomakha A.Yu., Lisovskaya N.A., Bochkarev M.V. idrugie. Narusheniyadykhaniyavosne u lyudey raznykh vozrastnykh grupp. [Sleep breathing disorders in people of different age groups]. Rossiyskiy fiziologicheskiy zhurnalim. I.M. Sechenova. 2020; 106(1): 31–43. (in Russian).
9. Del Rio, Andrade D.C., Marcus N.J. et al. Selective carotid body ablation in experimental heart failure: a new therapeutic tool to improve cardiorespiratory control. Exp. Physiol. 2015; 100(2): 136–42. DOI: 10.1113/expphysiol.2014.079566.
10. De Jong F., Monuteaux M.C., Van ElburgR.M. et al. Systematic review and meta-analysis of preterm birth and later systolic blood pressure. Hypertension. 2012; 59(2): 226–34. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.181784.
11. Chandrasekharana P., Lakshminrusimha S. Oxygen therapy in preterm infants with pulmonary hypertension. Semin. Fetal Neonatal Med. 2020; 25(2): 1–7. DOI: 10.1016/j.siny.2019.101070.
12. Novikova V.P., Boytsova Ye.V., Nesterenko Z.V. i dr. Izbrannyye voprosy detskoy pul'monologii. [Selected issues of pediatric pulmonology]. Uchebno-metodicheskoye posobiye dlya studentov 4 kursa lechebnogo fakul'teta, spetsial'nosti «lechebnoye delo» i «mediko-profilakticheskoye delo. SPb.; 2022. (in Russian).
13. Minochkin P.I., Tkachenko A.S., Boronina I.V., Kulev M.A. Effektivnost' i bezopasnost' ob"emno-celevoj ventilyacii legkih u detej s bronholegochnoj displaziej. [Efficacy and safety of volume-targeted lung ventilation in children with bronchopulmonary dysplasia]. Russian Biomedical Research. 2022; 7(4): 114–20. (in Russian).
14. Cummings J.J., Polin R.A. Committee on Fetus and Newborn. Oxygen Targeting in Extremely Low Birth Weight Infants. Pediatrics. 2016; 138(2): e20161576.
15. Bancalari E., Claure N. Respiratory instability and hypoxemia episodes in preterm infants. Am. J. Perinatol. 2018; 35: 534–6. DOI: 10.1055/s-0038-1637760.
16. Trapeznikova A.Yu., Petrova N.A., Obraztsova G.I. i dr. Narusheniya dykhaniya vo sne i BLD-assotsiirovannaya legochnaya gipertenziya u nedonoshennykh detey. [Sleep-disordered breathing and BPD-associated pulmonary hypertension in premature infants]. Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii. 2021; 20(6): 135–42. (in Russian).
17. Solomakha A.Yu., Petrova N.A., Ivanov D.O., Sviryayev Yu.V. Narusheniya dykhaniya vo sne u nedonoshennykh detey s bronkholegochnoy displaziyey i legochnoy gipertenziyey. [Sleep-disordered breathing in premature infants with bronchopulmonary dysplasia and pulmonary hypertension]. Pediatr. 2017; 8(6): 5–10. (in Russian).
18. Prometnoj D.V., Aleksandrovich Yu.S., Voronenko I.I. Faktory riska, prediktory i sovremennaya diagnostika bronholegochnoj displazii. [Risk factors, predictors and modern diagnostics of bronchopulmonary dys-

plasia]. Pediatr. 2017; 8(3): 142–50. DOI: 10.17816/PED83142-150. (in Russian).
19. Trapeznikova A.Yu., Petrova N.A., Obraztsova G.I. i dr. Epizody apnoe i periodicheskogo dykhaniya u nedonoshennykh detey s BLD-assotsiirovannoy legochnoy gipertenziyey. [Episodes of apnea and periodic breathing in premature infants with BPD-associated pulmonary hypertension]. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii. 2022; 67(2): 94–9. (in Russian).
20. Jensen E.A., Whyte R.K., Schmidt B. et al. Association between intermittent hypoxemia and severe bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. J. Respir. Crit. Care Med. 2021; 204(10): 1192–9. DOI: 10.1164/rccm.202105-1150OC.
21. Solomakha A.Yu., Ivanov D.O. Osobennosti etiologii i diagnostiki BLD-assotsiirovannoy legochnoy gipertenzii u nedonoshennykh detey. [Features of the etiology and diagnosis of BPD-associated pulmonary hypertension in premature infants]. Children's Medicine of the North-West. 2021; 9(2): 22–7. (in Russian).
22. Hagadorn J.I., Furey A.M., Nghiem T.H. et al. AVIOx Study Group. Achieved versus intended pulse oximeter saturation in infants born less than 28 weeks' gestation: the AVIOx study. Pediatrics. 2006; 118(4): 1574–82. DOI: 10.1542/peds.2005-0413.
23. Van Zanten H.A., Tan R.N., Thio M. et al. The risk for hyperoxaemia after apnoea, bradycardia and hypoxaemia in preterm infants. Arch. Dis. Child. Fetal. Neonata. Ed. 2014; 99(4): 269–73. DOI: 10.1136/archdischild-2013-305745.
24. Di Fiore J.M., Martin R.J., Raffay T.M. et al. Intermittent hypoxemia and bronchopulmonary dysplasia: manifestations of immature respiratory control and the preterm lung. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2021; 204(10): 1126–7. DOI: 10.1164/rccm.202109-2077ED.
25. McCoy J.G., McKenna J.T., Connolly N.P. et al. One week of exposure to intermittent hypoxia impairs attentional set-shifting in rats. Behav. Brain Res. 2010; 210: 123–6. DOI: 10.1016/j.bbr.2010.01.043.
26. Stenson B., Brocklehurst P., Tarnow-Mordi W. Increased 36-week survival with high oxygen saturation target in extremely preterm infants. N. Engl. J. Med. 2011; 364: 1680–2. DOI: 10.1056/NEJMc1101319.
27. Al-Matary A., Kutbi I., Qurashi M. et al. Increased peripheral chemoreceptor activity may be critical in destabilizing breathing in neonates. Semin Perinatol. 2004; 28(4): 264–72. DOI: 10.1053/j.semperi.2004.08.003.
28. Simakajornboon N., Beckerman R.C., Mack C. et al. Effect of supplemental oxygen on sleep architecture and cardiorespiratory events in preterm infants. Pediatrics. 2002; 110(5): 884–8. DOI: 10.1542/peds.110.5.884.
29. Ovsyannikov D.Yu., Kantemirova M.G., Pavlova Ye.S. i dr. Sovremennyye podkhody k diagnostike i terapii legochnoy gipertenzii u detey s bronkholegochnoy displaziyey. [Modern approaches to the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension in children with bronchopulmonary dysplasia]. Pediatriya im. G.N. Speranskogo. 2020; 99(1): 175–85. (in Russian).
30. Galiè N., Hoeper M.M., Humbert M. et al. 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). European Heart Journal. 2009; 30(20): 2493–2537. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp297.
31. Baker C.D., Abman S.H., Mourani P.M. Pulmonary hypertension in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia. Pediatr. Allergy Immunol. Pulmonol. 2014; 27(1): 8–16. DOI: 10.1089/ped.2013.0323.
32. Elberson V.D., Nielsen L.C., Wang H. et al. Effects of intermittent hypoxia and hyperoxia on angiogenesis and lung development in newborn mice. J. Neonatal Perinat. Med. 2015; 8: 313–22. DOI: 10.3233/NPM-15814134.
33. Xu X.F., Lv Y., Gu W.Z. et al. Epigenetics of hypoxic pulmonary arterial hypertension following intrauterine growth retardation rat: epigenetics in PAH following IUGR. Respir. Res. 2013; 14: 1–10. DOI: 10.1186/1465-9921-14-20.
34. Ratner V., Slinko S., Utkina-Sosunova I. et al. Hypoxic stress exacerbates hyperoxia-induced lung injury in a neonatal mouse model of bronchopulmonary dysplasia. Neonatology. 2009; 95(4): 299–305. DOI: 10.1159/000178798.
35. Gaultier C., Gallego J. Development of respiratory control: evolving concepts and perspectives. Respir. Physiol. Neurobiol. 2005; 149: 3–15. DOI: 10.1016/j.resp.2005.04.018.
36. Poets C.F., Roberts R.S., Schmidt B. et al. Association between intermittent hypoxemia or bradycardia and late death or disability in extremely preterm infants. JAMA. 2015; 314(6): 595–603.
37. Di Fiore J.M., Kaffashi F., Loparo K. et al. The relationship between patterns of intermittent hypoxia and retinopathy of prematurity in preterm infants. Pediatr. Res. 2012; 72(6): 606–12. DOI: 10.1038/pr.2012.132.
38. Decima P.F., Fyfe K.L., Odoi A. et al. The longitudinal effects of persistent periodic breathing on cerebral oxygenation in preterm infants. Sleep Med. 2015; 16: 729–35. DOI: 10.1016/j.sleep.2015.02.537.
39. Blokh R.A., Tsybina N.A., Solomakha A.Yu., Blokh M. Ye. Sindrom vnezapnoy detskoy smerti: epidemiologiya, faktory riska, profilaktika. [Sudden infant death syndrome: epidemiology, risk factors, prevention]. Meditsina: teoriya i praktika. 2021; 6(2): 38–45. (in Russian).
40. Mohr M.A., Fairchild K.D., Patel M. et al. Quantifi cation of periodic breathing in premature infants. Physiol. Meas. 2015; 36(7): 1415–27. DOI: 10.1088/0967-3334/36/7/1415.

41. Horne R.S. Sudden infant death syndrome: current perspectives. Intern. Med. J. 2019; 49(4): 433–8. DOI: 10.1111/imj.14248.
42. Korableva N.N., Makarov L.M., Balykova L.A. i dr. Psevdougrozhayushchiye sostoyaniya u detey pervogo goda zhizni. [Pseudo-threatening conditions in children of the first year of life. Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics]. Rossiyskiy vestnik perinatologi i pediatrii. 2019; 64(2): 13–21. (in Russian).
43. Payer C., Urlesberger B., Pauger M. et al. Apnea associated with hypoxia in preterm infants: impact on cerebral blood volume. Brain Dev. 2003; 25(1): 25–31. DOI: 10.1016/s0387-7604(02)00121-3.
44. Katz E.S., Mitchell R.B., D'Ambrosio C.M. Obstructive sleep apnea in infants. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2012; 185: 805–16. DOI: 10.1164/rccm.201108-1455CI.
45. Gortner L., Misselwitz B., Milligan D. et al. Rates of bronchopulmonary dysplasia in very preterm neonates in Europe: results from the MOSAIC cohort. Neonatology. 2011;- 99: 112–7. DOI: 10.1159/000313024.
46. Arens R., Marcus C.L. Pathophysiology of upper airway obstruction: a developmental perspective. Sleep. 2004; 27: 997–1019. DOI: 10.1093/sleep/27.5.997.
47. Garcia A.J. 3rd, Koschnitzky J.E., Ramirez J.-M. The physiological determinants of sudden infant death syndrome **7** pir Physiol Neurobiol. 2013; 189(2): 288–300. DOI: 10.1016/j.resp.2013.05.032.
48. Reix P., St-Hilaire M., Praud J.P. Laryngeal sensitivity in the neonatal period: from bench to bedside. Pediatr. Pulmonol. 2007; 42: 674–82. DOI: 10.1002/ppul.20645.
49. Curzi-Dascalova L., Peirano P., Morel-Kahn F. Development of sleep states in normal premature and full-term newborns. Dev. Psychobiol. 1988; 21: 431–44.
50. Payer C., Urlesberger B., Pauger M. et al. Apnea associated with hypoxia in preterm infants: impact on cerebral blood volume. Brain Dev. 2003; 25(1): 25–31. DOI: 10.1016/s0387-7604(02)00121-3.