

Н.А. Петрова<sup>1</sup>, И.В. Добродеева<sup>2</sup>, Н.П. Шабалов<sup>3</sup>,  
Д.О. Иванов<sup>1</sup>, Ю.В. Петренко<sup>1</sup>, Е.С. Вагина<sup>1</sup>

## Периодическое дыхание у новорожденных и детей раннего возраста с бронхолегочной дисплазией разной степени тяжести

<sup>1</sup>Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург

<sup>2</sup>Детская городская больница № 1, Санкт-Петербург

<sup>3</sup>Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург

**Резюме.** Изучено влияние степени тяжести бронхолегочной дисплазии на частоту периодического дыхания и связанные с ним изменения оксигенации у новорожденных. Для этого проведен респираторный мониторинг 25 недоношенных детей с бронхолегочной дисплазией (1 случай тяжелого, 8 – среднетяжелого и 16 – легкого течения) и 25 сравнимым по гестационному возрасту (26–30 недель) детям без бронхолегочной дисплазией. Установлено, что частота встречаемости и длительность периодического дыхания у детей с легкой бронхолегочной дисплазией не отличалась от показателей младенцев без бронхолегочной дисплазии на всех возрастных отрезках. Выявлено, что дети с тяжелой и среднетяжелой бронхолегочной дисплазией характеризовались отсутствием периодического дыхания при обследовании в первые 28 дней, меньшей встречаемостью периодического дыхания в возрасте 29–50 дней, меньшей продолжительностью периодического дыхания в возрасте старше 50 дней по сравнению с детьми с легким течением бронхолегочной дисплазии. В большинстве случаев периодическое дыхание сопровождалось колебаниями сатурации кислорода. У детей без бронхолегочной дисплазии (исключая одного младенца) минимальная сатурация находилась в пределах 81–90%. У детей с бронхолегочной дисплазией, независимо от степени тяжести, отмечались падения ее до 80% и ниже. Недоношенные дети с бронхолегочной дисплазией легкой степени, вероятно, имеют более активные периферические хеморецепторы по сравнению с детьми, страдающими среднетяжелой и тяжелой бронхолегочной дисплазией. Периодическое дыхание у детей с бронхолегочной дисплазией может сопровождаться значительными десатурациями вне зависимости от степени ее тяжести.

**Ключевые слова:** бронхолегочная дисплазия, периодическое дыхание, респираторный мониторинг, недоношенность.

**Введение.** Периодическое дыхание (ПД) является характерными респираторным феноменом у недоношенных детей [2]. При наличии бронхолегочной дисплазии (БЛД) обнаружено снижение его продолжительности по сравнению с недоношенными без БЛД [12]. Имеются данные об эпизодах гипоксии, связанных с ПД [13]. При проведении повторного респираторного мониторинга новорожденным и детям раннего возраста с БЛД обнаружена меньшая встречаемость ПД по сравнению с детьми без БЛД, которое сопровождалось значительным снижением SatO<sub>2</sub> [1].

**Цель исследования.** Оценить влияние степени тяжести БЛД на частоту встречаемости периодического дыхания и связанные с ним изменения оксигенации у новорожденных и детей раннего возраста с учетом неоднозначных подходов к определению БЛД.

**Материалы и методы.** Исследование проводилось на базе отделений реанимации и интенсивной терапии новорожденных детской городской больницы (ДГБ) № 1 Санкт-Петербурга. В исследование были включены 50 недоношенных детей, рожденных на 26–30 неделях гестации, 48 (96%) из которых находились

на искусственной вентиляции легких (ИВЛ) в раннем неонатальном периоде. В первую группу вошли 25 детей с БЛД, во вторую – 25 детей без БЛД. Диагноз БЛД установлен у детей, нуждавшихся в дополнительном кислороде для поддержания адекватной оксигенации в возрасте 28 дней постнатальной жизни, в соответствии с определением, предложенным A. Jobe и E. Bancalari [5], и имеющих рентгенологические признаки БЛД. Два ребенка из основной группы никогда в течение первого месяца жизни не находились на ИВЛ, однако к 28 дню были кислородозависимы при отсутствии поражения легких инфекционного генеза. Критерием исключения из исследования явилось наличие пороков развития дыхательных путей и хромосомных аномалий.

Дети родились в родильных домах Санкт-Петербурга и Ленинградской области в 2001–2003 годах и были переведены в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных ДГБ №1 в возрасте от 5 часов до 7 суток жизни.

Респираторный мониторинг осуществлялся на оборудовании «Compumedics P-series sleep monitoring system», Australia. Запись проводилась с помощью портативного устройства и затем обрабатывалась

программой V-Series Replay V2, а также просматривалась и анализировалась исследователем. Обследование проводили в дневные или вечерние часы в палате интенсивной терапии или отделении патологии новорожденных в промежутке между кормлениями. Дети дышали самостоятельно. Поток воздуха через нос и рот регистрировался термодатчиком. Движения грудной клетки и брюшной стенки фиксировались методом индуктивной плетизмографии, пульсоксиметрия осуществлялась с помощью транскутанного датчика. Электрокардиограмма (ЭКГ) регистрировалась в одном отведении: положительный электрод укреплялся в 4 межреберья по левой сосковой линии, отрицательный – под центром правой ключицы.

Периодическое дыхание (ПД) регистрировалось при наличии трех и более респираторных пауз длительностью 3 и более секунды, разделенных периодами дыхательной активности длительностью не более 20 с. Первое обследование проводили в возрасте до 28 дней жизни включительно (в первой группе – 13 обследований, во второй – 26, один ребенок обследован дважды), второе – с 29 по 50 день (в первой группе – 13 обследований, во второй – 18), третье – в возрасте более 50 дней (в первой группе – 20 обследований, во второй – 7). В 1-й группе в динамике в разные возрастные периоды были обследованы трижды 3 детей, дважды – 15 детей, 7 детей обследованы 1 раз. Во 2-й группе трижды обследованы 2 детей, 23 ребенка обследованы дважды.

Гестационный возраст, масса тела при рождении, половой состав, частота внутрижелудочковых кровоизлияний (ВЖК) и перивентрикулярной лейкомаляции (ПВЛ) достоверно не отличались между группами (табл.).

За время нахождения в стационаре в возрасте 43 дней умерла одна девочка из 1-й группы, окончательный диагноз – органическое поражение головного мозга, как следствие ВЖК, кандидозный гранулематозный энцефалит, БЛД. БЛД имела тяжелое течение у одного ребенка (4%), среднетяжелое – у 8 (32%), легкое – у 16 (64%) детей в соответствии с критериями, предложенными А. Jobe и Е. Bancalari [5]. В одну

подгруппу были объединены дети с тяжелым и среднетяжелым течением болезни. Двое детей, имевшие легкую форму БЛД, не требовали проведения ИВЛ. У одного из них установлен диагноз синдром дыхательных расстройств (СДР) и использовался метод свободного дыхания с постоянным положительным давлением, у второго ребенка зависимость от кислорода появилась на фоне присоединения вторичной инфекции.

**Результаты и их обсуждение.** Установлено, что частота встречаемости и длительность ПД (суммарная продолжительность ПД, отнесенная к времени записи, вычислялась среди всех детей подгруппы, с учетом нулевых значений) у детей с легкой БЛД не отличалась от показателей младенцев без БЛД на всех возрастных отрезках (рис. 1, 2).

Ни у кого из трех детей из подгруппы тяжелой и среднетяжелой БЛД, обследованных в первый месяц жизни, не отмечено ПД. У детей двух других подгрупп ПД встречалось в половине случаев, продолжительность его была минимальна. При обследовании в возрасте 29–50 дней ПД зафиксировано у одного из трех детей с тяжелой и среднетяжелой БЛД и у большинства детей с легкой БЛД и без БЛД. Значимой разницы в продолжительности ПД в этом возрасте не получено. В третьем обследовании у детей с тяжелой и среднетяжелой БЛД при сходной частоте ПД отмечена значительно меньшая его продолжительность по сравнению с пациентами с БЛД легкой степени и без БЛД.

В большинстве случаев ПД сопровождалось периодическими снижениями SpO<sub>2</sub>. Средние минимальные значения SpO<sub>2</sub> в первом и втором обследованиях были несколько ниже у детей с БЛД независимо от степени тяжести, статистической значимости отличия достигли в возрасте 29–50 дней. В возрасте старше 50 дней имелась тенденция к более низким значениям SpO<sub>2</sub> у младенцев с тяжелой и среднетяжелой БЛД по сравнению с другими группами. Показано, что у большинства детей минимальная SpO<sub>2</sub> находилась в пределах 81–90%, однако, у детей с БЛД в возрасте старше 28 дней отмечались падения ее до 80% и ниже (рис.3).

Таблица

Характеристика групп, M±m

Характеристика пациентов		Группа		
		1-я	2-я	p<
Гестационный возраст		27,9±0,2	28,4±0,2	0,159
Масса тела при рождении		1107,0±37,0	1190,1±37,9	0,123
Доля мальчиков, %		56	36	0,156
ВЖК	1–2 ст., абс. (%)	16 (64)	15 (60)	0,937
	3–4 ст., абс. (%)	3 (12)	7 (28)	0,318
ПВЛ	всего, абс. (%)	24 (96)	23 (92)	0,549
	некротическая форма, абс. (%)	9 (36)	6 (24)	0,355

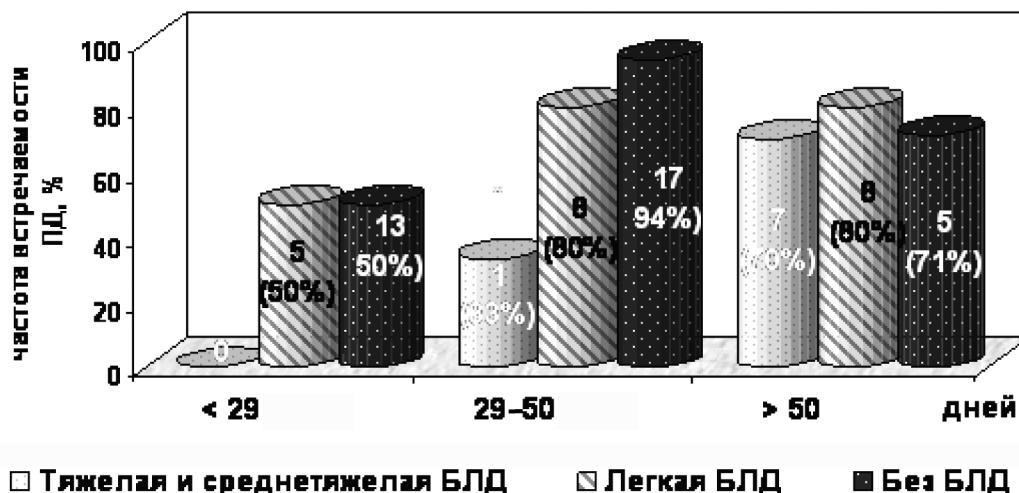


Рис. 1. Частота встречаемости периодического дыхания

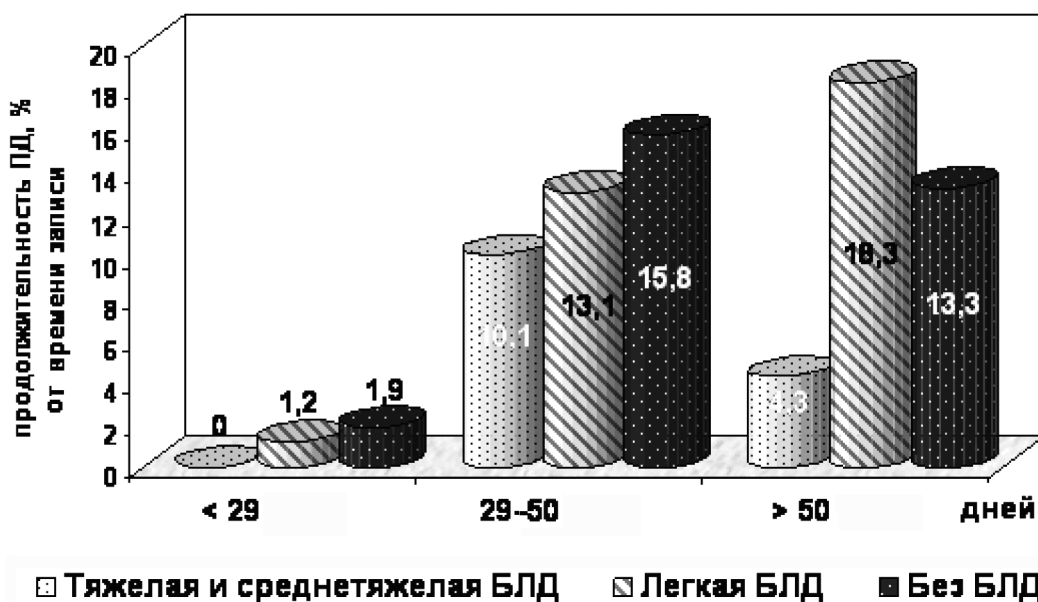


Рис. 2. Продолжительность периодического дыхания

У детей без БЛД (исключая одного младенца 10 дней жизни, SpO<sub>2</sub> у которого снижалась до 75%) таких падений SpO<sub>2</sub> не было (p<0,05). Минимальное значение SpO<sub>2</sub> во время ПД составило 70 % и зафиксировано у ребенка с БЛД средней степени тяжести в возрасте 73 дней. Разницы в уровне снижения частоты сердечных сокращений (ЧСС) во время ПД у детей с БЛД разной степени тяжести не выявлено.

Известно, что нарушения контроля дыхания характерны для больных БЛД, что связано, прежде всего, с недоношенностью, а также с воздействием неблагоприятных факторов, таких как гипоксия или избыточная оксигенация, медикаментозные влияния. Результатом таких воздействий являются изменение реактивности хеморецепторов (ХР), нарушение цен-

тральной интеграции и эфферентной стимуляции. Сразу после рождении ХР «молчат», а затем в течение нескольких недель их активность возрастает [10]. Высокая частота ПД у пациентов с легким течением БЛД, равная его частоте у недоношенных без БЛД, говорит о сохранении высокой чувствительности периферических ХР у этих групп пациентов.

У детей с тяжелой и среднетяжелой БЛД до 50 дней имелась тенденция к меньшей частоте встречаемости и длительности ПД по сравнению с другими группами. В третьем обследовании у детей с тяжелой и среднетяжелой БЛД частота ПД приблизилась к показателям остальных детей, однако его продолжительность оставалась низкой. Glotzbach et al. [12] также выявил меньшее количество ПД у детей с БЛД.

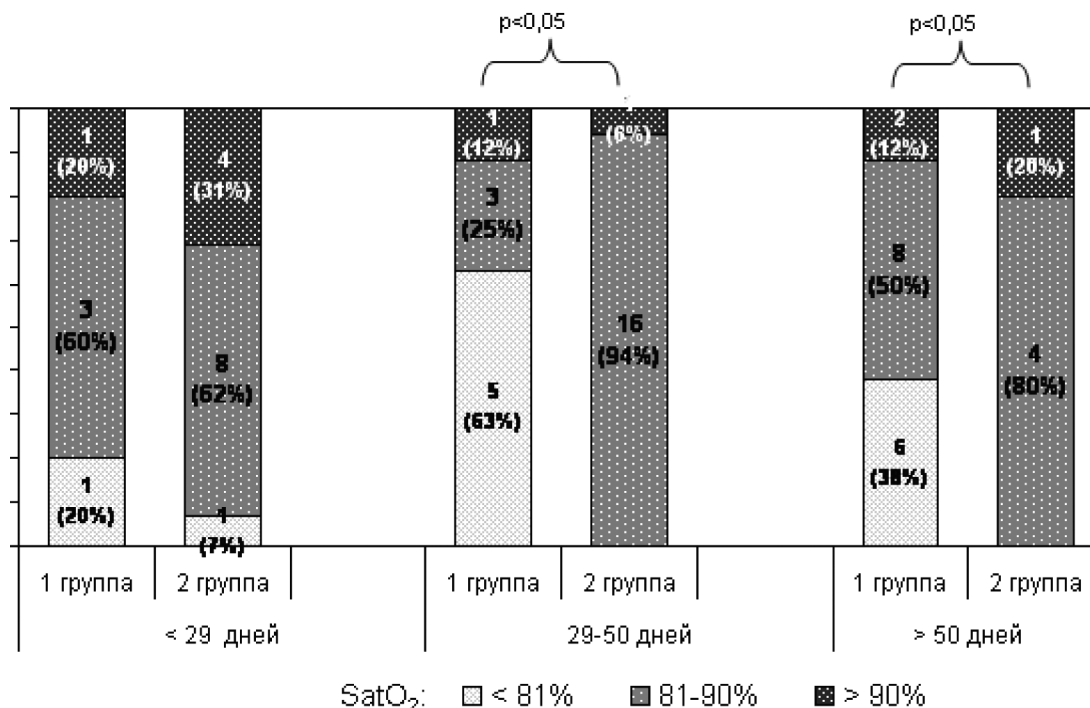


Рис. 3. Распределение детей с разным уровнем минимальной SatO<sub>2</sub> во время ПД в динамике (1-я группа – дети с БЛД, 2-я группа – дети без БЛД)

Отличия в частоте и продолжительности ПД, а значит, в активности периферических ХР, у пациентов с разной степенью тяжести БЛД подтверждают данные о дифференциальном воздействии гипоксии разной продолжительности на чувствительность ХР. Обнаружено, что воздействие хронической гипоксии на новорожденных животных в позднем фетальном и раннем постнатальном периодах приводит к угнетению ответа на острую гипоксию [9]. Также этот ответ был снижен у доношенных детей, рожденных на высоте [14]. Исследования реакции на гипоксию и гипероксию позволяют предположить, что у детей с БЛД нарушена реактивность периферических ХР [3, 6].

Katz-Salamon et al. [6] изучали активность ХР у детей с БЛД с помощью теста с гипероксией. Дети с тяжелой БЛД не отвечали на гипероксический стимул, в то время как ответ у детей с легкой БЛД не отличался от такового в группе сравнения. Кроме того, небольшая частота и длительность ПД у детей с более тяжелой БЛД может быть обусловлена более высоким уровнем рСО<sub>2</sub> и увеличением разницы базового рСО<sub>2</sub> с пороговым для апноэ в соответствии с данными канадских исследователей [11].

Нами обнаружены эпизоды выраженной десатурации, достигающей уровня 80% и ниже, связанные с ПД, у детей с БЛД вне зависимости от степени тяжести, при отсутствии таких падений SpO<sub>2</sub> в группе детей без БЛД (за исключением одного ребенка). У большинства детей минимальная SpO<sub>2</sub> находилась в пределах 81–90%. Razi et al. [13] выявил десатурации до 80% и

менее во время ПД у 36% недоношенных детей без БЛД в 33–37 недель постконцептуального возраста (ПКВ). У всех обследованных ими детей обнаружены эпизоды снижения SpO<sub>2</sub> до уровня 90% и менее. Poets et al. [4] показал, что во время ПД у недоношенных детей снижены легочные объемы, что является возможной причиной десатурации и объясняет ее большую выраженность у детей с БЛД, у которых легочная функция нарушена изначально. С другой стороны, связанные с ПД эпизоды снижения SpO<sub>2</sub>, по крайней мере, на 10 пунктов выявлены и у здоровых детей первых 6 месяцев и трактуются как вариант нормы [8]. Razi et al. [13] указывают, что неизвестно эпизоды десатурации какой частоты, продолжительности и глубины не влекут за собой серьезных осложнений, в частности, нарушения роста и развития. Показано, что у здоровых детей повышенное количество ПД ассоциировано с более низкими весовыми прибавками [15]. Хотя использование метилксантинов уменьшает количество ПД [7], вопрос о целесообразности его терапии остается открытым.

Колебания ЧСС во время ПД не достигли значимых различий между группами, отмечались снижения в пределах 11% от базового уровня. Razi et al. [13] также не обнаружили эпизодов брадикардии с ЧСС < 80 уд/мин во время ПД.

**Заключение.** Дети с тяжелым и среднетяжелым течением БЛД характеризуются малым количеством эпизодов периодического дыхания, что является

косвенным свидетельством низкой активности периферических ХР. Дети с легкой БЛД сравнимы с детьми без БЛД по частоте и длительности ПД, что говорит об отсутствии повреждения периферических ХР и их высокой чувствительности. Однако во время ПД они демонстрируют более значительное снижение  $SpO_2$ . Возможно, относительно благополучное состояние оксигенации у детей с БЛД легкой степени тяжести является субкомпенсированным и во время ПД в результате повторных респираторных пауз происходит декомпенсация, результатом которой и являются столь выраженные десатурации. Полученные данные подтверждают необходимость выделения группы детей с легким течением БЛД в связи с риском декомпенсации их дыхательной функции в случае стрессовых ситуаций, в том числе присоединения инфекции дыхательных путей, а также указывают на желательное проведение им респираторного мониторинга для выявления эпизодов значительной гипоксии, связанной с периодическим дыханием.

### Литература

- Петрова, Н.А. Особенности регуляции дыхания у новорожденных детей с формирующейся хронической бронхолегочной патологией: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н.А. Петрова. – СПб.: СПбГПМА, 2010. – 25 с.
- Шабалов, Н.П. Бронхолегочная дисплазия / Н.П. Шабалов // Неонатология. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – Т. 1. – С. 669–684.
- Absence of ventilatory responses to alternating breaths of mild hypoxia and air in infants who have had bronchopulmonary dysplasia: implications for the risk of sudden infant death / N. Calder [et al.] // *Pediatr. res.* – 1994. – Vol. 35. – P. 677–681.
- Determinants of lung volume in spontaneously breathing preterm infants / C. Poets [et al.] // *Am. j. respir. crit. care med.* – 1997. – Vol. 155. – P. 649–653
- Jobe, A.H. Bronchopulmonary dysplasia. Nichd-nhlbi-ord Workshop / A.H. Jobe, E. Bancalary // *Am. j. respir. crit. care med.* – 2001. – Vol. 163. – P. 1723–1729.
- Katz-Salamon, M. Blunted peripheral chemoreceptor response to hyperoxia in a group of infants with bronchopulmonary dysplasia / M. Katz-Salamon, B. Jonsson, H. Lagercrantz // *Pediatr. pulmonol.* – 1995. – Vol. 20. – P. 101–106.
- Kelly, D.H. Treatment of apnea and excessive periodic breathing in the full – term infant / D.H. Kelly, D.C. Shannon // *Pediatrics.* – 1981. – Vol. 68. – P. 183–186.
- Longitudinal assessment of hemoglobin oxygen saturation in healthy infants during the first 6 months of age / C.E. Hunt [et al.] // *J. pediatr.* – 1999. – Vol. 135. – P. 580–586.
- Longlasting effect of prolonged hypoxemia after birth on the immediate ventilatory response to changes in arterial partial pressure of oxygen in young lambs / M. Sladek [et al.] // *Pediatr. res.* – 1993. – Vol. 34. – P. 821–828.
- Maturation of peripheral arterial chemoreceptors in relation to neonatal apnoea / E.B. Gauda [et al.] // *Seminars in neonatology.* – 2004. – Vol. 9. – P. 181–194.
- 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. physiol.* – 2005. – Vol. 98. – P. 1171–1176.
- Periodic breathing in preterm infants: influence of bronchopulmonary dysplasia and theophylline / S. Glotzbach [et al.] // *Pediatr. pulmonol.* – 1989/ – Vol. 7. – P. 78–81.
- Razi, N Periodic breathing and oxygen saturation in preterm infants at discharge / N. Razi, M. DeLauter, P. Pandit // *Journal of perinatology.* – 2002. – Vol. 22. – P. 442–444.
- Regulation of breathing in newborns at high altitude / S. Lahiri [et al.] // *J. appl. physiol.* – 1978. – Vol. 44. – P. 673–678.
- Riordan, L.L. Slow weight gain is associated with increased period breathing in healthy infants / L.L. Riordan, H.H. Kelly, D.C. Shannon // *Pediatr. pulmonol.* – 1994. – Vol. 17. – P. 22–25.

N.A. Petrova, I.V. Dobrodeeva, N.P. Shabalov, D.O. Ivanov, Yu.V. Petrenko, E.S. Vagina

### Periodical breathing in infants with different course of bronchopulmonary dysplasia

**Abstract.** *The influence of severity of bronchopulmonary dysplasia in the frequency of periodic breathing and the associated changes in oxygenation in neonates is researched. To do this, respiratory monitoring conducted 25 premature infants with bronchopulmonary dysplasia (1 case of heavy, 8 of moderate, and 16 of easy flow) and 25 comparable for gestational age (26–30 weeks) to children without bronchopulmonary dysplasia. Occurrence and duration of periodical breathing did not differ in infants with mild illness and without bronchopulmonary dysplasia at all ages. Infants with moderate to severe illness demonstrated no periodical breathing during first 28 days, lesser incidence of periodical breathing at 29–50 days, lesser duration of periodical breathing at 50 days and older compared to infants with mild illness and without bronchopulmonary dysplasia. In most cases periodical breathing was accompanied by arterial oxygen saturation oscillation. The minimal saturation values during this oscillation were 81–90% in all except one infants without bronchopulmonary dysplasia. In bronchopulmonary dysplasia group saturation falls to 80% and even lower; these were infants with both moderate to severe and mild illness. To conclude, infants with mild bronchopulmonary dysplasia seem to have more active peripheral chemoreceptors compared to prematures with moderate to severe lung disease. periodical breathing may be associated with significant desaturations in infants with bronchopulmonary dysplasia regardless of its severity.*

**Key words:** *bronchopulmonary dysplasia, periodical breathing, respiratory monitoring, prematurity.*

Контактный телефон: 8 (812) 702-68-67; +7-911-009-08-08; e-mail: natalja5@yandex.ru