

## СОДЕРЖАНИЕ

Предисловие . . . . .	4
Апноэ недоношенных новорожденных . . . . .	6
Болезнь «кленового сиропа» . . . . .	29
Бронхолегочная дисплазия . . . . .	67
Внутрижелудочковое нетравматическое кровоизлияние у плода и новорожденного . . . . .	118
Врожденная анемия вследствие кровопотери у плода и другие врожденные анемии новорожденных . . . . .	148
Врожденная пневмония . . . . .	176
Врожденная цитомегаловирусная инфекция . . . . .	209
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь новорожденных . . . . .	235
Геморрагическая болезнь плода и новорожденного . . . . .	252
Гипербилирубинемия недоношенных . . . . .	269
Гипоксическая ишемическая энцефалопатия новорожденного вследствие перенесенной асфиксии при родах . . . . .	286
Здоровый новорожденный, рожденный в условиях стационара . . . . .	324
Кандидоз новорожденных . . . . .	350
Кефалгематома при родовой травме . . . . .	373
Нарушения митохондриального $\beta$ -окисления жирных кислот . . . . .	385
Нарушения обмена галактозы (галактоземия) . . . . .	463
Неонатальная желтуха . . . . .	497
Полицитемия новорожденного . . . . .	515
Ранняя анемия недоношенных . . . . .	527
Сепсис новорожденных . . . . .	547
Синдром новорожденного, родившегося у матери с сахарным диабетом . . . . .	604
Транзиторное тахипноэ новорожденного . . . . .	615
Перечень лекарственных средств . . . . .	632

## ПРЕДИСЛОВИЕ

Цель создания клинических рекомендаций — обеспечение принятия врачом клинически корректных легитимных решений, способствующих повышению качества оказания медицинской помощи при заболеваниях/состояниях с учетом новейших клинических данных и принципов доказательной медицины.

Перед вами сборник клинических рекомендаций по наиболее распространенным в неонатальной практике заболеваниям новорожденных. Текст включенных в сборник рекомендаций актуален на момент сдачи издания в печать.

С учетом большого объема включенных в сборник сведений было принято решение о представлении части разделов клинических рекомендаций в электронном виде. Доступ к этой информации возможен посредством QR-кодов.

Плашками с серым фоном выделены тезисы рекомендаций с метками шкал доказательности и уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств), а также шкал оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств).

УУР	Расшифровка
А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
С	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество, и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

С 2019 г. клинические рекомендации после одобрения Научно-практическим советом Минздрава России при их соответствии установленным требованиям согласно Приказу Минздрава России № 103н от 28.02.2019 «Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обо-

снованности включаемой в клинические рекомендации информации»<sup>1</sup> размещаются в рубрикаторе Минздрава России.

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований (КИ) с применением метаанализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные КИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных КИ, с применением метаанализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом, или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода, или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Клинические рекомендации должны пересматриваться не реже 1 раза в 3 года и не чаще 1 раза в 6 мес (п. 10 порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра Приказа Минздрава России № 103н от 28.02.2019 «Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации»).

Медицинским работникам следует придерживаться рекомендаций в процессе принятия клинических решений для обеспечения пациента наиболее эффективной и безопасной медицинской помощью. В то же время клинические рекомендации не могут заменить профессиональное и клиническое мышление медицинских работников: врач должен оценивать потенциальную пользу и риск для пациента применения медицинских вмешательств, указанных в клинических рекомендациях, с учетом индивидуальных особенностей пациента.

Медицинские работники несут ответственность в отношении исполнения всех надлежащих требований и правил в рамках выполнения профессиональной деятельности.

<sup>1</sup> Рубрикатор клинических рекомендаций — ресурс Минздрава России, в котором размещаются клинические рекомендации, разработанные и утвержденные медицинскими профессиональными некоммерческими организациями Российской Федерации, а также методические руководства, номенклатуры, справочники и другие справочные материалы, связанные с клиническими рекомендациями.

Рубрикатор клинических рекомендаций создан в целях обеспечения доступа медицинских работников к клиническим рекомендациям, разработанным в соответствии с законодательством Российской Федерации и принципами доказательной медицины (<https://cr.minzdrav.gov.ru>).



# АПНОЭ НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ

Код МКБ: P28.3, P28.4

Год утверждения: 2025

ID МЗ РФ: 933\_1

Разработчик: Общероссийская общественная организация содействия развитию неонатологии «Российское общество неонатологов», Ассоциация специалистов в области перинатальной медицины, оказания помощи беременной женщине и плоду, новорожденному и ребенку в возрасте до 3-х лет

Возрастная категория: Дети

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД	— артериальное давление
АЛТ	— аланиновая аминотрансфераза
АСТ	— аспаргатаминотрансфераза
АБТ	— антибактериальная терапия
АТХ	— анатомо-терапевтическо-химическая классификация лекарственных средств
ВДП	— верхние дыхательные пути
ВЖК	— внутрижелудочковое кровоизлияние
ВЧОВЛ	— высокочастотная осцилляторная вентиляция легких
ГВ	— гестационный возраст
ГЭРБ	— гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
ДНК	— дезоксирибонуклеиновая кислота
ЖКТ	— желудочно-кишечный тракт
ИВЛ	— искусственная вентиляция легких
КОС	— кислотно-основное состояние крови
ЛС	— лекарственное средство
МАР	— mean airway pressure — среднее давление в дыхательных путях
МКК	— малый круг кровообращения
МО	— медицинская организация
НСГ	— нейросонография
НИ	— нейтрофильный индекс
НЭК	— некротизирующий энтероколит
ОНМТ	— очень низкая масса тела (менее 1500 г)

- ОРИТН — отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных
- ПКВ — постконцептуальный возраст
- ПМА — передняя мозговая артерия
- ПДКВ — положительное давление в дыхательных путях в конце выдоха
- ППП — полное парентеральное питание
- РАСПМ — Российская ассоциация специалистов перинатальной медицины
- РДС — респираторный дистресс-синдром
- СМЖ — спинномозговая жидкость
- СРБ — С-реактивный белок
- ТТН — транзиторное тахипноэ новорожденных
- УЗИ — ультразвуковое обследование
- ФОЕ — функциональная остаточная емкость легких
- ЦВК — центральный венозный катетер
- ЦНС — центральная нервная система
- ЧСС — частота сердечных сокращений
- ЧД — частота дыхания
- ЭКГ — электрокардиография
- ЭНМТ — экстремально низкая масса тела (999 г и менее)
- ЭТТ — эндотрахеальная трубка
- ЭХО-КГ — эхокардиография
- СРАР — (constant positive airway pressure) — метод респираторной терапии, в основе которого лежит создание постоянного положительного давления в дыхательных путях
- FiO<sub>2</sub> — фракция вдыхаемого кислорода в воздушно-кислородной смеси
- НСРАР — (nasal constant positive airway pressure) — наиболее часто используемый метод неинвазивной респираторной терапии у недоношенных детей и новорожденных, в основе которого лежит создание постоянного положительного давления в дыхательных путях с использованием специализированных назальных канюль
- НИРРВ — (nasal intermittent positive pressure ventilation) — метод неинвазивной респираторной терапии, проводимый новорожденным с использованием специализированных назальных канюль и аппарата ИВЛ, в основе которого лежит создание перемежающегося положительного давления в дыхательных путях
- pH — (лат. pondus Hydrogenii — «вес водорода») — мера активности ионов водорода в растворе, которая количественно выражает его кислотность. Логарифмическая шкала, используемая для определения кислотности или основности водных растворов
- PO<sub>2</sub> — парциальное давление кислорода в артериальной крови
- PCO<sub>2</sub> — парциальное давление углекислого газа (CO<sub>2</sub>) в артериальной крови
- РЕЕР — (positive end expiratory pressure) — положительное давление в конце выдоха
- SpO<sub>2</sub> — показатель насыщения крови кислородом
- V/Q — вентиляционно-перфузионное отношение
- ESCMID — (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases) — Европейское общество по клинической микробиологии и инфекционным болезням

- \*\* — лекарственный препарат, входящий в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения (Распоряжение Правительства РФ от 12.10.2019 № 2406-р)
- # — применение off-label — вне зарегистрированных в инструкции лекарственного средства показаний осуществляется по решению врачебной комиссии, с разрешения Локального этического комитета медицинской организации (при наличии), с условием подписанного информированного согласия родителей (законного представителя) и пациента в возрасте старше 15 лет

## ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

**Апноэ недоношенных** — это пауза в дыхании, которая длится более 15–20 секунд или меньшей временной продолжительности, но связанная с брадикардией (<100 в минуту) и/или десатурацией (<85%), у ребенка гестационного возраста менее 37 недель, если у него отсутствует какое-либо известное основное заболевание, вызывающее апноэ.

**Дыхательный центр** — совокупность нейронов, расположенных в продолговатом мозге, обеспечивающих автоматизм ритма дыхательных движений и соответствие дыхания метаболическим запросам организма.

**Центральное апноэ** — полное прекращение вдоха без признаков обструкции верхних дыхательных путей.

**Обструктивное апноэ** — отсутствие эффективных дыхательных движений, вызванное наличием препятствия воздушному потоку в верхних дыхательных путях.

**Смешанное апноэ** — отсутствие дыхания в результате сочетания центрального и обструктивного компонентов.

**Тяжелым** считается апноэ в случае возникновения более 4-х в эпизодов дыхательных пауз в час у новорожденного и/или потребности в проведении неинвазивной искусственной вентиляции легких (ИВЛ) для их купирования более 2-х раз в течение часа [1].

## 1. КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО ЗАБОЛЕВАНИЮ ИЛИ СОСТОЯНИЮ (ГРУППЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ИЛИ СОСТОЯНИЙ)

### 1.1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ИЛИ СОСТОЯНИЯ (ГРУППЫ ЗАБОЛЕВАНИЙ ИЛИ СОСТОЯНИЙ)

**Апноэ недоношенного** — это пауза в дыхании, которая длится более 15–20 секунд или меньшей временной продолжительности, но связанная с брадикардией (<100 в минуту) и/или десатурацией (<85%), у ребенка гестационного возраста (ГВ) менее 37 недель, если у него отсутствует какое-либо известное заболевание, вызывающее апноэ.

**Тяжелым** считается апноэ в случае возникновения более 4-х в эпизодов дыхательных пауз в час у новорожденного и/или потребности в проведении неинвазивной ИВЛ для их купирования более 2-х раз в течение часа [1].

Ведущими причинами возникновения апноэ недоношенных новорожденных являются незрелость центральной и периферической регуляции дыхания, особенности строения грудной клетки и дыхательных путей недоношенного ребенка [2–7].

Диагноз «апноэ недоношенных» предполагает отсутствие патологических состояний, которые могут являться самостоятельными причинами и провоцирующими факторами возникновения апноэ у недоношенных детей. К ним относятся неонатальные инфекции, патология центральной нервной системы (внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК), неонатальные судороги и др.), метаболические нарушения (гипо-, гипергликемия, электролитные нарушения и пр.), анемия, полицитемия, гастроэзофагеальный рефлюкс, механическая обструкция верхних дыхательных путей содержимым и другие, см. раздел 2 «Диагностика» и раздел 7 «Дифференциальный диагноз» [8, 9].

## **1.2. ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ЗАБОЛЕВАНИЯ ИЛИ СОСТОЯНИЯ (ГРУППЫ ЗАБОЛЕВАНИЙ ИЛИ СОСТОЯНИЙ)**

Основным звеном центральной регуляции дыхания у человека является дыхательный центр, расположенный в продолговатом мозге, который осуществляет свою работу на основе постоянного получения сигналов о состоянии внутренней среды организма.

Контроль над процессом дыхания осуществляется при помощи центральных (распознающих преимущественно изменение рН,  $p\text{CO}_2$  в организме) и периферических хеморецепторов (ориентированных на изменяющийся  $p\text{O}_2$ ), а также механорецепторов верхних и нижних дыхательных путей, легких и дыхательных мышц. Непрерывное взаимодействие этих систем обеспечивает постоянство газового состава крови в ответ на меняющиеся рН,  $p\text{O}_2$ ,  $p\text{CO}_2$ . Дыхательный центр через систему нервных импульсов, направленных к дыхательным мышцам, влияет на частоту и глубину дыхательных движений.

Среди причин, приводящих к развитию остановок дыхания (апноэ) у новорожденных, недоношенность занимает одно из ведущих мест (Схема 1).

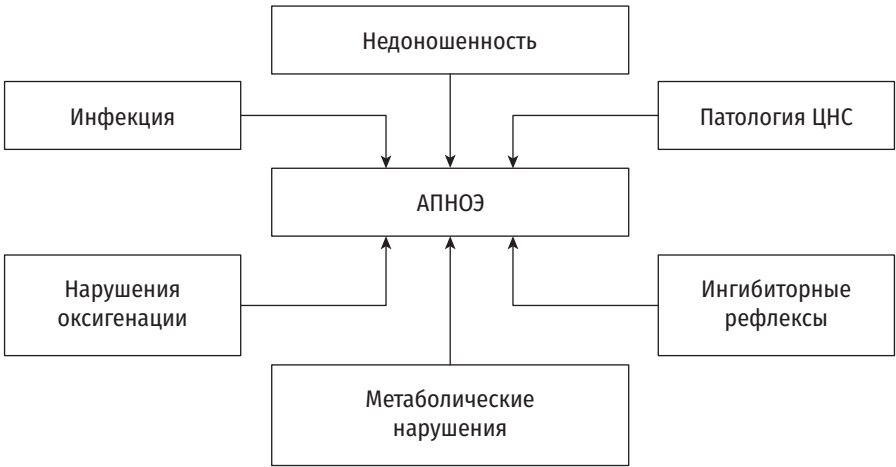
У недоношенного ребенка контроль функции дыхания характеризуется выраженной незрелостью, персистенцией фетальных механизмов регуляции дыхания [1, 6]. Дыхательные движения плода во внутриутробном периоде носят периодический характер и не выполняют основной функции, так как органом газообмена является плацента. Их физиологическая роль состоит в стимуляции развития дыхательной системы. Фетальные механизмы, персистирующие у недоношенных детей, проявляются выраженным ингибирующим влиянием центрального характера: ослаблением дыхательной деятельности в ответ на повышение  $p\text{CO}_2$ , парадоксальной реакцией на гипоксию, усиленным рефлексом апноэ при ларингеальной стимуляции, следствием чего являются частые эпизоды апноэ и периодического дыхания [10–13]. Считается, что основным механизмом, лежащим в основе апноэ недоношенных, является ослабление дыхания в ответ на накопление  $\text{CO}_2$  [9, 11, 12].

Чувствительность центральных хеморецепторов, реагирующих в основном на гипоксию, у недоношенных новорожденных снижена, что проявляется двухфазным ответом: первоначальной реакцией организма на гипоксию является

повышение минутного объема вентиляции, во вторую фазу возникает снижение интенсивности дыхания [13].

Апноэ может манифестировать как в период активного бодрствования ребенка, так и в условиях сна. Однако, как правило, в фазу «медленного» сна, когда возбуждение центральной нервной системы (ЦНС) сменяется угнетением, апноэ случается значительно чаще.

**Схема 1.** «Причины, приводящие к развитию апноэ у новорожденных» [7]



**Схема 2.** «Патогенез апноэ недоношенных новорожденных» [7]

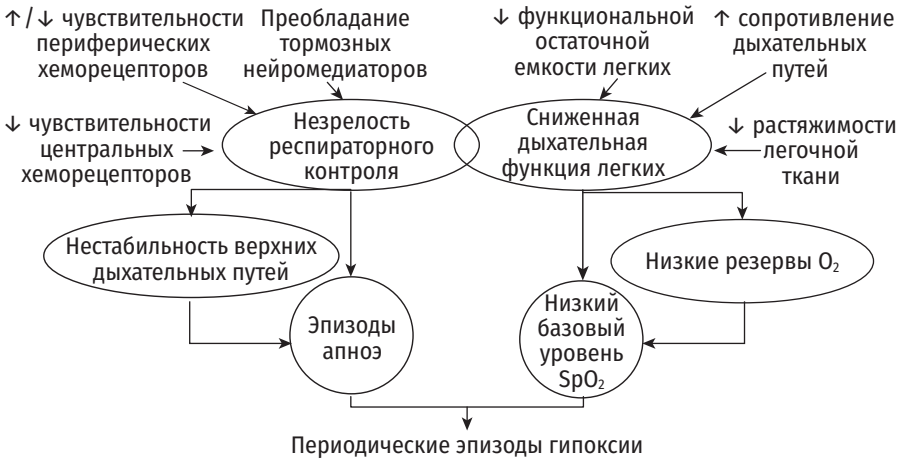
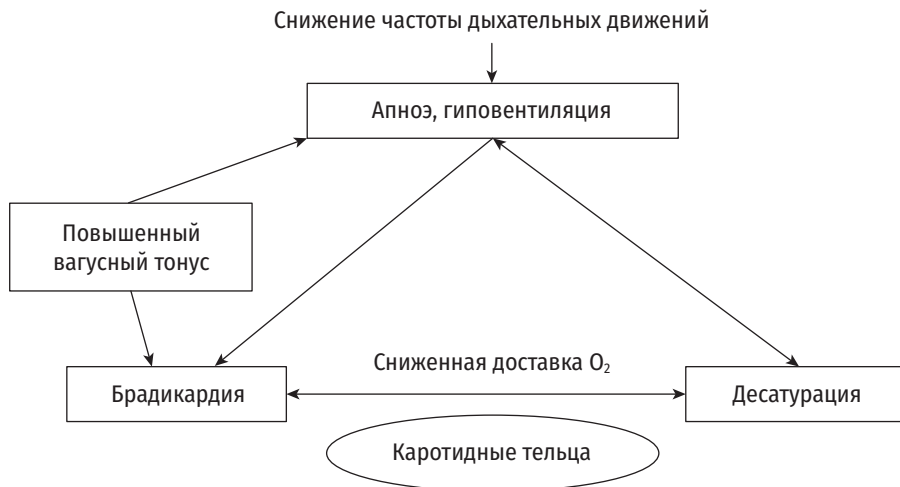


Схема 3. «Взаимосвязь апноэ, брадикардии и десатурации» [14]



Механизмы взаимосвязи апноэ с брадикардией изучены не до конца. Считается, что брадикардия возникает вследствие гипоксической стимуляции хеморецепторов каротидных тел. С другой стороны, брадикардия может возникать одновременно с апноэ под влиянием стимуляции ларингеальных рецепторов, что является проявлением вагусного центрального механизма, самостоятельно вызывающего и апноэ, и урежение частоты сердечных сокращений (ЧСС).

### 1.3. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ ИЛИ СОСТОЯНИЯ (ГРУППЫ ЗАБОЛЕВАНИЙ ИЛИ СОСТОЯНИЙ)

Частота и тяжесть апноэ обратно пропорциональны ГВ новорожденных. По данным мировой литературы, апноэ диагностируется у 80% недоношенных детей, рожденных до 33 недели гестации, у 16% детей, рожденных на 34–35 неделях гестации и у 5% детей, рожденных после 36 недели гестации. По другим данным, апноэ встречаются у новорожденных экстремально низкой массы тела (ЭНМТ) с частотой, приближающейся к 100%, и у более чем 50% новорожденных очень низкой массы тела (ОНМТ) при рождении [15]. Частота апноэ убывает с возрастанием постнатального возраста и к 43–44 неделям постконцептуального возраста (ПКВ) соответствует таковой у доношенных детей.

Примечательно, что обратная зависимость гестационного возраста ребенка и частоты возникновения апноэ связана, помимо степени незрелости дыхательного центра, также и с тем, что глубоко недоношенные дети значительно больше времени проводят в состоянии сна, который, по-видимому, является провоцирующим фактором в развитии апноэ различного генеза.

#### **1.4. ОСОБЕННОСТИ КОДИРОВАНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ ИЛИ СОСТОЯНИЯ (ГРУППЫ ЗАБОЛЕВАНИЙ ИЛИ СОСТОЯНИЙ) ПО МЕЖДУНАРОДНОЙ СТАТИСТИЧЕСКОЙ КЛАССИФИКАЦИИ БОЛЕЗНЕЙ И ПРОБЛЕМ, СВЯЗАННЫХ СО ЗДОРОВЬЕМ**

P28.3 Первичное апноэ во время сна у новорожденного

P28.4 Другие типы апноэ новорожденного

#### **1.5. КЛАССИФИКАЦИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ ИЛИ СОСТОЯНИЯ (ГРУППЫ ЗАБОЛЕВАНИЙ ИЛИ СОСТОЯНИЙ)**

Апноэ по механизму возникновения делится на:

**Центральное апноэ** — полное прекращение вдоха без признаков обструкции верхних дыхательных путей. Данное состояние, как правило, обусловлено незрелостью нейронов дыхательного центра, контролирующего процесс дыхания. Патопфизиология не ясна в полном объеме, однако ряд исследований показал, что возникновение апноэ данного генеза обусловлено специфическим (парадоксальным) ответом незрелых хеморецепторов каротидного синуса на гипоксию и гиперкапнию.

**Обструктивное апноэ** — отсутствие эффективных дыхательных движений, вызванное наличием препятствия воздушному потоку в верхних дыхательных путях (обструкция верхних дыхательных путей субглоточными мягкими тканями при сгибании шеи, нарушении носового дыхания (в том числе, при различных пороках развития), рефлекторный ларингоспазм, сужение/спадение просвета верхних дыхательных путей из-за нарушения их мышечного тонуса и др.).

**Смешанное апноэ** — отсутствие дыхания, возникающее в результате сочетания центрального и обструктивного компонентов. У недоношенных новорожденных, как правило, 50–75% всех случаев апноэ носят смешанный характер.

Несмотря на различие процессов, запускающих апноэ, все три типа апноэ связаны с незрелостью регуляции функции дыхания недоношенного ребенка [16, 17].

#### **1.6. КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА ЗАБОЛЕВАНИЯ ИЛИ СОСТОЯНИЯ (ГРУППЫ ЗАБОЛЕВАНИЙ ИЛИ СОСТОЯНИЙ)**

Клиническая картина апноэ недоношенных новорожденных складывается из отсутствия дыхательных движений в течение как минимум 15–20 секунд, либо из неэффективных дыхательных движений при меньшей продолжительности респираторной паузы и возникающих как следствие симптомов гипоксии: центрального и периферического цианоза, брадикардии, инструментальными признаками которых являются снижение уровня насыщения крови кислородом ( $SpO_2$ ) и ЧСС. Снижение уровня  $SpO_2$  по данным непрерывного транскутанного мониторинга в подавляющем большинстве случаев манифестирует быстрее, чем брадикардия [5, 16].

## **2. ДИАГНОСТИКА ЗАБОЛЕВАНИЯ ИЛИ СОСТОЯНИЯ (ГРУППЫ ЗАБОЛЕВАНИЙ ИЛИ СОСТОЯНИЙ), МЕДИЦИНСКИЕ ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ**

На долю апноэ недоношенных приходится максимальная частота встречаемости апноэ как симптомокомплекса, что предполагает особую настороженность в отношении новорожденных, подверженных развитию данного заболевания с вероятностью 80% и более — детей ОНМТ, ЭНМТ при рождении, ГВ <32 недель [18].

Диагноз апноэ недоношенных устанавливается на основании совокупности данных: анамнестических (масса тела, гестационный возраст, время и обстоятельства возникновения апноэ, кратность), клинических (отсутствие самостоятельного дыхания в течение 15–20 и более секунд, неэффективные дыхательные движения при меньшей продолжительности респираторной паузы, цианоз) и инструментальных (снижение уровня SpO<sub>2</sub> менее 85%, снижение ЧСС ниже 100 ударов в минуту). Так как диагноз «апноэ недоношенных» предполагает отсутствие других патологических состояний, которые могут являться самостоятельными причинами и провоцирующими факторами возникновения апноэ у недоношенных детей, для их исключения может потребоваться дополнительный анализ анамнестических, клинических данных, расширенное лабораторно-инструментальное обследование [7, 11, 19–23].

Характерным временем появления апноэ недоношенных является промежуток со 2 по 7 день жизни ребенка [9]. Возникновение апноэ ранее или позднее не исключает диагноз, а лишь повышает вероятность апноэ другой этиологии. Также, в пользу диагноза апноэ недоношенных может говорить возникновение апноэ в связи с энтеральным кормлением, отсутствие видимых признаков обструкции дыхательных путей секретом/субстратом энтерального питания, преимущественное возникновение во время сна, отсутствие клиники инфекционного токсикоза и ряд других дифференциально-диагностических признаков.

Дифференциальный диагноз проводится с такими состояниями как: респираторный дистресс-синдром, инфекционные заболевания с системными проявлениями, патология ЦНС (внутрижелудочковые кровоизлияния, неонатальные судороги и др.), метаболические нарушения (гипо-, гипергликемия, электролитные нарушения и др.), анемия, полицитемия, гастроэзофагеальный рефлюкс, механическая обструкция секретом и другие, см. раздел 7 «Дифференциальная диагностика» [8, 9].

Поводом для проведения расширенного объема обследования и дифференциальной диагностики может явиться наличие тяжелых апноэ (см. «Термины и определения»), отсутствие положительной динамики на фоне проводимого лечения, появление у пациента новой клинической симптоматики [2, 9, 24, 25].

Лечебно-диагностический алгоритм при апноэ у недоношенного новорожденного представлен в **Приложении Б**.

## 2.1. ЖАЛОБЫ И АНАМНЕЗ

Жалобы и анамнез описаны в разделе 1.6. «Клиническая картина».

## 2.2. ФИЗИКАЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

**4C** Недоношенному новорожденному с апноэ и при подозрении на апноэ **рекомендуется** проводить визуальный терапевтический осмотр новорожденного для выявления клинических проявлений апноэ [6, 10, 26, 27].

**Комментарии:** При подозрении на апноэ следует незамедлительно оценить наличие и частоту дыхательных движений, наличие дыхательных нарушений, признаков обструкции верхних дыхательных путей, определить частоту сердечных сокращений для решения вопроса о необходимости оказания реанимационной помощи [28].

Целесообразно оценить цвет кожного покрова (бледный, цианотичный, сероватый колорит кожного покрова и др.), наличие признаков инфекционного токсикоза, охарактеризовать микроциркуляцию путем определения симптома «бледного пятна» (в секундах), нарушения мочеотделения (олиго- и/или анурия), диспептических расстройств (вздутие живота, ослабление перистальтики, нарушение усвоения энтерального питания), желтухи, гепатоспленомегалии.

## 2.3. ЛАБОРАТОРНЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

**4C** Недоношенному новорожденному с апноэ для исключения патологии, симптомом которой является апноэ, **рекомендуется** выполнение общего (клинического) анализа крови развернутого [29–31].

**Комментарий:** В общем (клиническом) анализе крови развернутом следует оценить наличие воспалительных изменений (наличие лейкоцитоза или лейкопении, нейтрофилия или нейтропении, сдвига лейкоцитарной формулы в сторону юных форм, повышение нейтрофильного индекса (НИ)  $>0,2$ , тромбоцитопении). Необходимо особое внимание уделять показателям красной крови (гемоглобин, гематокрит) для исключения или подтверждения наличия у новорожденного полицитемии или анемии.

**4C** Недоношенному новорожденному с апноэ **рекомендуется** исследование анализа крови биохимического общетерапевтического (исследование уровня глюкозы крови, исследование уровня натрия в крови, уровня калия в крови, общего кальция в крови, общего магния в крови, исследование уровня общего билирубина в крови, исследование уровня билирубина связанного (конъюгированного) в крови) для исключения патологических состояний, вызывающих апноэ [9, 32–37].

**3B** Недоношенному новорожденному с тяжелыми апноэ **рекомендуется** исследование кислотно-основного состояния и газов крови (исследование уровня водородных ионов (рН) в крови, исследование уровня углекислого газа в крови, исследование уровня буферных веществ в крови) для своевременной коррекции нарушений [38–43].

**Комментарий:** При манифестации единичного, непродолжительного по времени апноэ у недоношенных новорожденных в силу компенсаторных функций буферных систем организма изменения в газовом составе крови могут быть не выражены. Однако у детей ОНМТ, ЭНМТ, ГВ < 32 недель в силу особенностей метаболизма характерные признаки транзиторной гипоксемии могут отразиться на данных кислотно-основного состояния (КОС) даже при незначительном апноэ. Для получения информативных результатов рекомендуется оценивать газовый состав крови пациента непосредственно после приступа. Основные лабораторные признаки апноэ недоношенных по данным КОС и газов крови: наличие респираторного/смешанного ацидоза, дефицит оснований, повышение уровня лактата.

**3В** Недоношенному новорожденному с апноэ **рекомендуется** исследование уровня С-реактивного белка в сыворотке крови для верификации инфекционных заболеваний с системной воспалительной реакцией и исключения инфекционного генеза апноэ [44–49].

**Комментарий:** Повышение лабораторных маркеров синдрома системного воспалительного ответа: СРБ выше референсных нормативных значений (определяются особенностями используемого лабораторного метода) может свидетельствовать о наличии у ребенка инфекционного заболевания.

Допустимо также дополнительное использование других маркеров синдрома системного воспалительного ответа при наличии возможностей конкретной медицинской организации (МО): исследование уровня пресепсина в крови (растворимый CD14) (чувствительность при ранней инфекции 81–91%, специфичность 60–86%, порог отсечки от 305 до 672 нг/л, при поздней — чувствительность 81%, специфичность 100%, порог отсечки от 801 до 885 нг/л), исследование уровня прокальцитонина в крови в соответствии с порогом отсечки в зависимости от возраста (часы) после рождения (минимум 2,5 нг/мл — для раннего неонатального сепсиса (чувствительность 75%, специфичность 83%), минимум 2,0 нг/мл — для позднего неонатального сепсиса (чувствительность 79%, специфичность 63%)) и других [50–53].

Использование совокупности различных лабораторных маркеров системного воспалительного ответа повышает диагностические возможности определения инфекционного заболевания [54].

**2В** Недоношенному новорожденному с тяжелыми апноэ **рекомендуется** микробиологическое (культуральное) исследование крови на стерильность и микробиологическое (культуральное) исследование крови на дрожжевые грибы для верификации инфекционных заболеваний и исключения инфекционного генеза апноэ [55–58].

**Комментарий:** Согласно рекомендациям ESCMID 2012 года, следует осуществлять микробиологическое (культуральное) исследование крови на дрожжевые грибы у новорожденных в количестве не менее 2,0 мл не менее 2 раз в сутки в течение 3 дней подряд. Однако, учитывая значительные технические трудности, связанные с осуществлением пункций интактных вен у недоношенных новорожденных, а также, принимая во внимание величину объема циркулирующей крови у детей ОНМТ и ЭНМТ при рождении 90,0 мл на 1 килограмм массы тела, допускается взятие не менее 1,0 мл

крови на исследование, однократно. При этом сбор необходимого объема крови производится в соответствии с инструкцией производителя флаконов для гематологических анализаторов [59].

При наличии технической возможности конкретной МО в сомнительных случаях или для быстрой диагностики в случае ухудшения состояния пациента недоношенным новорожденным также целесообразно выполнить молекулярно-биологическое исследование с целью определения ДНК бактерий и грибов в различных образцах биологического материала (кровь, соскоб полости рта, кала, эндотрахеальный аспират) для быстрой верификации возбудителя при ухудшении состояния новорожденного с апноэ [60, 61].

## 2.4. ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

**3В** Недоношенному новорожденному с апноэ для выявления частоты, продолжительности приступов апноэ и диагностики сопутствующей патологии **рекомендуется** суточное прикроватное мониторирование жизненных функций и параметров: степени насыщения гемоглобина кислородом методом пульсоксиметрии, измерение частоты сердцебиений (ЧСС), измерение артериального давления (АД) на периферических артериях, измерение частоты дыхания (ЧД), термометрии общей [2, 62, 63].

**Комментарий:** В качестве оценки непрерывного неинвазивного уровня оксигенации в рутинной практике у недоношенных новорожденных используется метод пульсоксиметрии. Однако существует ряд факторов, потенциально снижающих достоверность полученных данных: неудовлетворительная периферическая перфузия на дистальных отделах конечностей, гипотермия, чувствительность к артефактам движения и проводимая фототерапия.

Непрерывная регистрация электрокардиограммы позволяет исключить аритмии, которые также могут вызывать эпизоды брадикардии со снижением сатурации у недоношенных детей.

**3В** Недоношенному новорожденному с апноэ **рекомендуется** проведение эхокардиографии для выявления патологии со стороны сердечно-сосудистой системы как возможной причины апноэ [9, 64–66].

**Комментарий:** Проведение эхокардиографии при апноэ необходимо для исключения сердечного генеза респираторных пауз новорожденного, таких как врожденный порок сердца, врожденная блокада, синдром гипоплазии левых отделов сердца и транспозиция магистральных сосудов [9].

**5С** Недоношенному новорожденному с апноэ рекомендуется проведение нейросонографии для выявления патологии со стороны ЦНС как возможной причины апноэ [67–70].

**Комментарий:** Нейросонографию необходимо проводить всем недоношенным детям с апноэ, так как возникшие остановки дыхания могут быть симптомами развивающегося ВЖК или его осложнений. При клинической манифестации ВЖК могут

*развиться судороги, апноэ, напряжение и взбухание родничка, ухудшение усвоения энтерального питания, срыгивания. При ВЖК 3 степени апноэ возникает в 50% случаев [69, 70].*

**5С** Недоношенному новорожденному с тяжелыми апноэ **рекомендуется** проведение рентгенографии легких и/или ультразвуковое исследование легких для исключения заболеваний и патологических процессов в легочной ткани, симптомами которых могут являться дыхательные нарушения, в том числе апноэ [9, 35, 36].

**Комментарий:** *Характерных рентгенологических признаков апноэ недоношенных не существует. Рентгенография позволяет исключить заболевания верхних и нижних дыхательных путей, проявлениями которых также могут являться апноэ у недоношенных новорожденных (очаговые, инфильтративные изменения легочной ткани при пневмонии, ателектаз, синдром утечки воздуха и др.).*

*УЗИ легких может быть действенной альтернативой прицельной рентгенографии органов грудной клетки для диагностики заболеваний легких, позволяющей избежать воздействия ионизирующего излучения, особенно у недоношенных новорожденных при наличии специалиста, владеющего данным методом [63, 71]. При наличии пневмонии могут выявляться очаги консолидации легочной ткани с неровными границами и с воздушной бронхограммой, а также патологические плевральные линии, отек легких с признаками расслоения и наличие плеврального выпота [71].*

## 2.5. ИНЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для выявления редких причин апноэ (см. раздел 7. «Дифференциальный диагноз») могут применяться иные диагностические исследования, объем которых определяется индивидуально.

# 3. ЛЕЧЕНИЕ, ВКЛЮЧАЯ МЕДИКАМЕНТОЗНУЮ И НЕМЕДИКАМЕНТОЗНУЮ ТЕРАПИИ, ДИЕТОТЕРАПИЮ, ОБЕЗБОЛИВАНИЕ, МЕДИЦИНСКИЕ ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ

## 3.1. КОНСЕРВАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

**1А** Недоношенному новорожденному для терапии апноэ недоношенных (первичного апноэ) **рекомендуется** назначение производных ксантина (код АТХ N06BC) — кофеина цитрата [25, 72–83].

**Комментарии:** *Основной эффект кофеина цитрата (код АТХ N06BC) при терапии апноэ недоношенных заключается в стимуляции ЦНС. Кофеина цитрат (код АТХ N06BC) оказывает следующие системные эффекты: стимуляция дыхательного центра, увеличение минутной вентиляции, снижение порога чувствительности к гиперкапнии, усиление ответа на гиперкапнию, повышение тонуса диафрагмы, увеличивающее экскурсию грудной клетки, особенно в состоянии сна.*

Препарат разрешен к применению путем внутривенного введения и внутрь. В клинической практике с связи с тяжестью состояния недоношенных детей, развивающих апноэ, препарат сначала назначается путем внутривенного введения, с последующим рассмотрением вопроса о переводе на пероральную форму дотации после стабилизации состояния недоношенных новорожденных.

Режим дозирования: для детей, не получавших в анамнезе терапию препаратом кофеина цитрат (код АТХ N06BC), рекомендуемой стартовой нагрузочной дозой является 20 мг/кг/сутки путем медленного внутривенного введения в течение 30 минут. Начиная со второго дня терапии, рекомендуемой «поддерживающей» дозой, является 5 мг/кг/сутки путем медленного внутривенного введения в течение 10 минут. Препарат следует разводить следующими растворами: растворы для парентерального питания (код АТХ B05BA) — декстроза\*\* (раствор для внутривенного введения 5%), солевые растворы (код АТХ B05CB) — натрия хлорид\*\* (раствор для инъекций или растворитель для приготовления лекарственных форм для инъекций 0,9%).

При недостаточном терапевтическом эффекте при лечении кофеина цитратом (код АТХ N06BC): рецидивирующие апноэ, повторяющиеся на фоне терапии кофеина цитратом, допускается увеличение «поддерживающей» дозы препарата до 10 мг/кг/сутки, разделенных на 2 приема с интервалом в 12 часов [84].

Увеличение суточной дозы кофеина цитрата (код АТХ N06BC) более 10 мг/кг/сут не рекомендовано инструкцией к препарату и влечет за собой возможность развития нежелательных системных эффектов и необходимость исследования уровня лекарственного препарата в крови [5, 85].

При соблюдении рекомендованного режима дозирования необходимость рутинного исследования уровня лекарственных препаратов в крови (кофеина) отсутствует, поскольку у большинства недоношенных детей, в том числе с нарушением функции печени и почек, концентрация препарата находится в пределах терапевтического диапазона [86, 87].

Решение о завершении курса терапии кофеина цитратом (код АТХ N06BC) принимается по совокупности клинических данных (отсутствие эпизодов апноэ за время наблюдения в течение 5–7 суток) [6] или при достижении ребенком 37 недель ПКВ, на фоне отсутствия потребности в проведении респираторной терапии. Однако данный временной диапазон может быть пересмотрен в индивидуальном порядке в зависимости от клинической ситуации, реакции на лечение, продолжения приступов апноэ, несмотря на лечение, и/или по другим клиническим соображениям.

При неэффективности терапии апноэ указанной суточной дозой кофеина цитрата (код АТХ N06BC), следует рассмотреть вопрос о проведении респираторной терапии недоношенному новорожденному.

## 3.2. РЕСПИРАТОРНАЯ ТЕРАПИЯ

- 1А** Недоношенному ребенку с апноэ при неэффективности медикаментозной терапии с лечебной целью **рекомендуется** проведение неинвазивной искусственной вентиляции легких (СРАР, NCPAP, NIPPV) и инвазивной искусственной вентиляции легких (ИВЛ) [88–91].

**Комментарии:** Критерием перевода на неинвазивную искусственную вентиляцию легких является отсутствие положительной динамики на фоне проведения терапии

кофеина цитратом (код АТХ N06BC): сохранение частоты и/или тяжести эпизодов апноэ. Однако, при возникновении 4-х и более эпизодов апноэ в час у недоношенного ребенка и/или необходимости проведения масочной ИВЛ более, чем двукратно в час (критерии т.н. «тяжелого апноэ»), следует рассмотреть вопрос о проведении интубации и переводе пациента на инвазивную ИВЛ [1]. Традиционно придерживаются ступенчатого подхода в проведении респираторной терапии новорожденным детям: стартовым методом является неинвазивная искусственная вентиляция легких с поддержанием постоянного положительного давления в дыхательных путях (в это определение согласно номенклатуре медицинских услуг, включены CPAP, NCPAP, NIPPV). Переход на следующую «ступень» (интубация, проведение инвазивной искусственной вентиляции легких (ИВЛ)) осуществляется при неэффективности предыдущей.

Прямые клинические доказательства пользы неинвазивной искусственной вентиляции легких для лечения апноэ недоношенных ограничены. Неинвазивная искусственная вентиляция легких способствует улучшению проходимости ВДП, повышению оксигенации путем формирования функциональной остаточной емкости легких (ФОЕ), предотвращающей ателектазирование дистальных отделов респираторного тракта ввиду недостаточного количества эндогенного сурфактанта у недоношенных детей [5, 13].

В 2022 году в Китае эксперты консенсуса по диагностике и лечению апноэ недоношенных (Subspecialty Group of Neonatology, the Society of Pediatrics, Chinese Medical Association) пришли к выводу о том, что неинвазивная искусственная вентиляция легких с положительным давлением в конце выдоха (PEEP) 4–6 см вод.ст. уменьшает частоту и тяжесть обструктивного апноэ благодаря поддержанию проходимости верхних дыхательных путей и увеличению дыхательного объема в конце выдоха [92, 93].

NCPAP с переменным потоком более эффективен, чем с постоянным потоком, поскольку уменьшает работу дыхания ребенка [25, 89, 94, 95].

Стартовыми параметрами неинвазивной искусственной вентиляции методом CPAP являются: FiO<sub>2</sub> 0,21–0,3, PEEP 4–6 см вод.ст. [80].

При подборе параметров респираторной терапии следует ориентироваться на показатели КОС и газового состава крови, данные непрерывного мониторинга пульсоксиметрии [96].

Применение кофеина цитрата (код АТХ N06BC) является безопасной и эффективной стратегией, повышающей эффективность методов неинвазивной и инвазивной искусственной вентиляции легких в лечении апноэ недоношенных новорожденных. Терапия кофеина цитратом (код АТХ N06BC) сокращает длительность неинвазивной искусственной вентиляции легких, уменьшает число неудачных попыток экстубации в случае необходимости применения инвазивной ИВЛ [87].

Решение о завершении респираторной терапии у недоношенных новорожденных с диагнозом апноэ принимается индивидуально лечащим врачом по совокупности указанных выше клинико-лабораторных данных при отсутствии клинических проявлений симптомокомплекса апноэ на фоне проводимых методов терапии.

### 3.3. ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

При апноэ недоношенных в отсутствие осложнений хирургическое лечение не проводится.

### 3.4. ИНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

**5С** Недоношенному ребенку с апноэ для стимуляции дыхания и снижения частоты апноэ **рекомендуется** осуществить тактильную стимуляцию [85, 97].

**Комментарии:** Сенсорные стимуляторы, такие как тактильная стимуляция, — оказывают благоприятное воздействие при лечении приступа апноэ. Тактильная стимуляция оказывает возбуждающее, неспецифическое действие на нейроны в центре ствола мозга, что, в свою очередь, способствует более интенсивной работе дыхания недоношенного ребенка [85, 97]. В качестве тактильной стимуляции применяются такие методики, как растирание и постукивание ладоней и подошв стоп (обе стороны) младенцев, легкий массаж ладоней и подошв (обе стороны) большим пальцем, а также пассивные движения в конечностях путем их сгибания в области крупных суставов (плечевой, локтевой, коленный) в течение нескольких минут [97].

**5С** Недоношенному ребенку с апноэ **рекомендуется** выполнить мероприятия по обеспечению и поддержанию проходимости верхних дыхательных путей с целью устранения возможных механических препятствий воздушному потоку в дыхательных путях [5].

**Комментарии:** При возникновении апноэ следует исключить механическую обструкцию дыхательных путей посторонним содержимым, пороки развития верхних дыхательных путей, вызывающие обструкцию, а также неправильное положение головы и шеи (особенно переразгибание или чрезмерное сгибание шеи, которое может вызвать окклюзию трахеи и обструктивное апноэ).

Положение на животе улучшает торакоабдоминальную синхронность и стабилизирует грудную клетку, достоверно не влияя на паттерн дыхания или  $SpO_2$ . Терапию положением следует обеспечивать только в совокупности с респираторной и лекарственной терапией, в связи с недоказанной ее эффективностью в качестве монотерапии [5].

Лечебно-диагностический алгоритм при апноэ у недоношенного новорожденного представлен в **Приложении Б**.

## 4. МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ И САНАТОРНО-КУРОРТНОЕ ЛЕЧЕНИЕ, МЕДИЦИНСКИЕ ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДОВ МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ, В ТОМ ЧИСЛЕ ОСНОВАННЫХ НА ИСПОЛЬЗОВАНИИ ПРИРОДНЫХ ЛЕЧЕБНЫХ ФАКТОРОВ

Не применимо.