

УДК 616.233/.24-007.17-036-07

Г.С. Сенаторова, О.Л. Логвінова

Харківський національний медичний університет

РАННІ МАРКЕРИ ФОРМУВАННЯ БРОНХОЛЕГЕНЕВОЇ ДИСПЛАЗІЇ В НЕОНАТАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ

Викладені сучасні погляди на епідеміологію, етіологію бронхолегеневої дисплазії, принципи попередження формування захворювання та критерії ранньої діагностики, що запропоновані світовими респіраторними суспільствами. Інформативними ранніми клінічними маркерами формування бронхолегеневої дисплазії можна вважати комбінацію наступних ознак: киснезалежність ($\text{SatO}_2 \leq 88\%$ при переведенні на тригерні режими, або NCPAP, або при відлученні від кисню), крепітація над всією поверхнею легень (тривала, дифузна, змінює інтенсивність протягом доби), низька маса тіла при народженні (менше 1000 г), втягання піддатливих місць грудної клітки, ригідність грудної клітки, добове збільшення маси тіла (< 15 г), тахіпноє (> 60 за 1 хв), приступи бронхіальної обструкції. За допомогою багатофакторного регресійного аналізу розроблений тест клінічного визначення формування бронхолегеневої дисплазії у новонародженого, який підвищить якість визначення захворювання. Розроблений тест рекомендований для використання в умовах неонатального стаціонара і перинатальних центрів.

Ключові слова: новонароджені, бронхолегенева дисплазія, маркери формування дисплазії.

Проблема формування бронхолегеневої дисплазії у недоношених немовлят зберігає свою актуальність. За даними United States National Institute of Child Health Development (2011), у новонароджених з масою тіла ≤ 750 г бронхолегенева дисплазія розвивається в 90–100 % випадків, при масі тіла при народженні 750–999 г – в 70 %, 1000–1249 г – в 30–60 %, 1250–1499 г – в 10 %, 1500–2499 г – в 6–10 %, і у 0,05 % дітей з масою тіла ≥ 2500 г формується бронхолегенева дисплазія [1–2]. Особливості позаутробного життя недоношеного, вентилятор-асоційоване ураження легень, відносно низька температура в дихальних шляхах, гіпоксія, ацидоз, у деяких випадках гіперкапнія і гіпоглікемія травмують, викликають запалення та пригнічують правильний хід активації ростових факторів і росту альвеол і легневих судин [3–5]. Катамнестичні дані спостереження за недоношеними з бронхолегеневою дисплазією свідчать про незадовільний стан соматичного

і психічного розвитку дітей у старшому віці. За даними European Respiratory Society (2009), діти з бронхолегеневою дисплазією в 2,6 раза мають вищий ризик дихальної недостатності, що потребує штучної вентиляції легень [1]. Дослідження NICHD (США) свідчать про більш часті імунодефіцитні порушення у дітей з бронхолегеневою дисплазією і велику ймовірність захворювань серцево-судинної системи та цукрового діабету під час дорослого життя [6, 7].

Від правильного ведення постконцептуального етапу виходжування залежить попередження розвитку бронхолегеневої дисплазії. Сучасна діагностика у неонатальній пульмонології направлена на виявлення ранніх маркерів формування бронхолегеневої дисплазії. Ведуться дослідження в напрямку зниження частоти передчасного народжування дітей, попередження розвитку бронхолегеневої дисплазії та ведення недоношених

© Г.С. Сенаторова, О.Л. Логвінова, 2013

дітей [2, 8, 9]. Водночас проблема спостереження за дітьми з бронхолегеневою дисплазією залишається вельми актуальною як у світі, так і в Україні.

В Україні досліджень щодо бронхолегеневої дисплазії вкрай мало, а систематизований підхід і стандарти профілактики й лікування відсутні, що значно впливає на частоту і тяжкість сформованої бронхолегеневої дисплазії і наслідки захворювання в дорослому віці. Критерії ранньої діагностики та профілактики формування бронхолегеневої дисплазії, визначені робочими групами суспільств Америки, Європи, Росії: American Lung Association (ALA), American Thoracic Society, European Respiratory Society (ERS), Респіраторного російського суспільства (PPC), показали високу ефективність [1, 10, 11]. Водночас методики спостереження недостатньо адаптовані під Національну систему медичного спостереження та широко дискутуються як неонатологами, так і пульмонологами. Труднощі діагностики формування бронхолегеневої дисплазії полягають у важкості відокремлення специфічних симптомів у новонароджених від ознак асоційованої патології. Зберігається ризик суб'єктивності оцінювання комплексу симптомів хронічної дихальної недостатності та несвочасності діагностики захворювання в неонатальних стаціонарах.

Метою дослідження було удосконалення діагностики бронхолегеневої дисплазії шляхом визначення маркерів розвитку захворювання та розробки алгоритму ранньої діагностики його формування в неонатальний період.

Матеріал і методи. За період 2009–2013 рр. проаналізовані анамнестичні, клінічні та інструментальні дані 66 киснезалежних новонароджених віком 10–14 днів, які мали респіраторний дистрес-синдром у ранньому неонатальному періоді. Тридцять шість дітей [(54,5±6,2) %] із сформованою бронхолегеневою дисплазією склали основну групу, 30 новонароджених [(45,5±6,2) %], у яких бронхолегенева дисплазія не розвинулася, склали групу порівняння.

На етапі I методом параметричної статистики та регресійного аналізу визначили ранні маркери формування бронхолегеневої дисплазії. Маркери розподілили за ступенем внеску

кожного та розробили тест клінічного визначення формування бронхолегеневої дисплазії у новонародженого віком 10 або більше днів. На етапі II проаналізували і встановили ступінь внеску анамнестичних, клінічних, інструментальних критеріїв у діагностику формування бронхолегеневої дисплазії. Сатурацію кисню (SatO₂) визначили за допомогою пульсоксиметрії, концентрації вуглекислоти у повітрі, що видихається, з використанням адаптера ІМ-300 (виробництва «Ютас», Київ). Отримані дані статистично обробили.

Результати та їх обговорення. Гестаційний вік новонароджених з бронхолегеневою дисплазією складав (28,96±1,96) тижня, у групі порівняння – (30,91±2,63) тижня, що достовірно не відрізняється (p=0,098). Не виявлено різниці між групами в масі тіла при народженні: основна група – (1038,13±48,66) г, група порівняння – (1109,26±69,9) г, p=0,658. Анамнестичні, клінічні та рентгенологічні критерії щодо формування бронхолегеневої дисплазії у киснезалежних новонароджених 10–14 днів життя, які мали респіраторний дистрес-синдром в анамнезі, наведені в табл. 1.

Відрізнялися групи наявністю внутрішньоутробної пневмонії (p<0,001), материнсько-плодової інфекції (p<0,01) та гемодинамічно значущої артеріальної протоки (діаметр артеріальної протоки ≥ 1,5 мм/кг при масі тіла <1500 г і ≥ 1,4 мм/кг при МТ≥1500 г), p<0,05. Середня SatO₂ без дотації кисню в основній групі складала (74,6±1,65)%, у групі порівняння була достовірно вищою – (89,5±0,31)%, p<0,001. Достовірно вищою була концентрація PetCO₂ у повітрі, що видихається, в групі дітей із сформованою бронхолегеневою дисплазією (основна група з PetCO₂ – (4,93±0,04) %; група порівняння з PetCO₂ – (3,89±0,16) %, p<0,05. Серед клінічних даних для дітей основної групи були характерні киснезалежність, втягання піддатливих місць і ригідність грудної клітки, наявність синдрому бронхіальної обструкції та крепітація (p<0,001). Значна різниця виявлена в динаміці добового збільшення маси тіла (основна група – (8,86±0,99) г/добу; група порівняння – (27,1±1,13) г/добу; p<0,001). За даними рентгенографії, достовірно частіше виявлялися матове скло, або мозаїка легеневого рисунку, а також дрібнокистозні просвітлення (p<0,05).

Таблиця 1. Анамнестичні, клінічні та рентгенологічні критерії формування бронхолегеневої дисплазії у киснезалежних новонароджених

Критерії	Основна група (n=36)		Група порівняння (n=30)		p
	абс. ч.	%	абс. ч.	%	
<i>Анамнестичні</i>					
Наявність внутрішньочерепних нетравматичних крововиливів	7	19,4±6,7	5	16,7±6,9	0,77
Діаметр артеріальної протоки $\geq 1,5$ мм/кг при МТ <1500 г і $\geq 1,4$ мм/кг при МТ ≥ 1500 г	5	13,9±5,8	1	3,3±3,3	<0,05
Наявність внутрішньоутробної пневмонії	30	83,3±6,3	21	30±8,5	<0,001
Наявність діафрагмальної грижі	1	2,8±2,7	–	–	0,37
Материнсько-плодова інфекція в анамнезі	17	47,2±8,4	3	10±5,6	<0,01
Введення сурфактанта в перші 2 доби життя	24	66,7±7,9	21	70±8,5	0,77
Штучна вентиляція легень в анамнезі	30	83,3±6,3	30	100	<0,05
<i>Клінічні</i>					
Киснезалежність ($\text{SatO}_2 \leq 88\%$ при переведенні на тригерні режими, або NCPAP, або при відлученні від кисню)	36	100	2	6,7±6,7	<0,001
Втягання піддатливих місць грудної клітки	31	86,1±5,8	2	6,7±6,7	<0,001
Ригідність грудної клітки	29	80,1±6,7	–	–	<0,001
Тахіпноє > 60 за 1 хв	25	69,4±7,8	12	40±9	<0,05
Апноє > 20 с	5	13,9±5,8	–	–	<0,05
Наявність приступів синдрому бронхіальної обструкції	31	86,1±5,8	–	–	<0,001
Крепітація над всією поверхнею легень (тривала, дифузна, змінює інтенсивність протягом доби)	32	88,9±5,3	2	6,7±6,7	<0,001
<i>Рентгенологічні</i>					
Гіперінфляція > 15	29	80,5±6,7	27	90±5,6	0,29
Матове скло/мозаїка легеневого рисунку	33	91,6±4,6	22	73,3±8,2	<0,05
Дрібнокистозні просвітлення	5	13,9±5,8	–	–	<0,05
Ателектази	3	8,3±4,7	–	–	0,18
Лінійні стрічкоподібні ущільнення	1	2,8±2,7	–	–	0,37

Примітка. МТ – маса тіла.

Тут і в табл. 2, 3.

Багатофакторний дискримінантний аналіз клінічних даних новонароджених дозволив виявити комбінацію ранніх маркерів формування бронхолегеневої дисплазії у новонародженого віком ≥ 10 діб (табл. 2).

За результатами визначення інформативних ранніх маркерів формування бронхолегеневої дисплазії розроблений тест клінічного визначення формування захворювання з 10-ї доби життя, який критеріально відповідає принципу визначення формування захворювання за рекомендаціями PPC і ATS (2010). Відмінність полягає в тому, що виділяються основні та додаткові критерії, яким присвоюються певні бали (табл. 3). При набраній сумі

балів ≥ 9 визначається формування бронхолегеневої дисплазії.

Надійність і обґрунтованість тесту клінічного визначення формування бронхолегеневої дисплазії з 10-ї доби життя доведені нами за допомогою тестів на чутливість і специфічність методу та індексу концентрації.

Чутливість методу = $(A/A+C) \cdot 100\% = (34/4+34) \cdot 100\% = 89,4\%$,

де А – новонароджені 10–14 діб, у яких діагностовано формування бронхолегеневої дисплазії.

А+С – дійсна кількість дітей з бронхолегеневою дисплазією.

Специфічність методу = $(B/B+D) \cdot 100\% = (19/1+19) \cdot 100\% = 95\%$,

Таблиця 2. Інформативні дані раних маркерів формування бронхолегеневої дисплазії, отримані шляхом дискримінантного аналізу (лямбда Уїлкса: 0,053; F-викл. – 1,55; $p < 0,0000$)

Критерії	Лямбда Уїлкса	F-виключення	p
Киснезалежність ($\text{SatO}_2 \leq 88\%$ при переведенні на тригерні режими, або NCPAP, або при відлученні від кисню)	0,114	62,74	<0,0000
Крепітація над усією поверхнею легень (тривала, дифузна, змінює інтенсивність протягом доби)	0,98	3,4	<0,001
МТ при народженні < 1000 г	0,87	5,1	<0,001
Втягання піддатливих місць грудної клітки	0,068	1,58	<0,05
Ригідність грудної клітки	0,059	1,59	>0,05
Добове збільшення МТ < 15 г	0,064	11,56	>0,01
Тахіпноє > 60 за 1 хв	0,071	1,57	<0,05
Пристипи бронхіальної обструкції	0,58	5,14	>0,05

Таблиця 3. Тест клінічного визначення формування бронхолегеневої дисплазії у новонародженого віком ≥ 10 діб

Критерії	Бали
<i>Основні</i>	
Киснезалежність ($\text{SatO}_2 \leq 88\%$ при переведенні на тригерні режими, або NCPAP, або при відлученні від кисню)	-3
Крепітація над усією поверхнею легень (тривала, дифузна, змінює інтенсивність протягом доби)	-3
МТ при народженні < 1000 г	-3
<i>Додаткові</i>	
Втягання піддатливих місць грудної клітки	-1
Ригідність грудної клітки	-1
Добове збільшення МТ < 15 г	-1
Тахіпноє > 60 за 1 хв	-1
Пристипи бронхіальної обструкції	-1
Загальна сума балів	...

де В – новонароджені 10–14 діб, у яких не визначено формування бронхолегеневої дисплазії.

$B+D$ – дійсна кількість дітей, які не сформували бронхолегеневу дисплазію.

Індекс концентрації = $(A/A+C) / (B/B+D) = 0,94$.

Отже, виявлено високу чутливість і ефективність тесту клінічного визначення формування бронхолегеневої дисплазії у новонародженого віком ≥ 10 діб, що є важливим для впровадження в практику. Виявлено високий індекс концентрації.

Висновки

1. Інформативними раними клінічними маркерами формування бронхолегеневої дисплазії можна вважати комбінацію наступних ознак: киснезалежність ($\text{SatO}_2 \leq 88\%$ при переведенні на тригерні режими, або NCPAP, або при відлученні від кисню), крепітація над усією поверхнею легень (тривала, дифузна, змінює інтенсивність протягом доби), маса тіла при народженні (< 1000 г), втягання піддатливих місць грудної клітки, ригідність грудної клітки, добове збільшення маси тіла

(< 15 г), тахіпноє > 60 за 1 хв, приступи бронхіальної обструкції.

2. В умовах неонатального стаціонара, перинатальних центрів рекомендовано викори-

стовувати тест клінічного визначення формування бронхолегеневої дисплазії у новонародженого, що підвищить чутливість і специфічність визначення бронхолегеневої дисплазії.

Список літератури

1. *Овсянников Д.Ю.* Система оказания медицинской помощи детям, страдающим бронхолегочной дисплазией. – М.: МДВ, 2010. – 151 с.

2. Laughon M.M. Prediction of bronchopulmonary dysplasia by postnatal age in extremely premature infants / M.M. Laughon, J.C. Langer, C.L. Bose // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2011. – Vol. 183 (12). – P. 1715–1722.

3. Use of antihypertensive therapies in extremely preterm infants / B. Batton, L. Li, N.S. Newman [et al.] // *Pediatrics.* – 2013. – Vol. 131 (6). – P. 1865–1873.

4. *Bose C. L.* Blood protein concentrations in the first two postnatal weeks that predict bronchopulmonary dysplasia among infants born before the 28th week of gestation / C. L. Bose, M. Laughon, E.N. Allred // *Pediatr. Res.* – 2011. – Vol. 69 (4). – P. 347–353.

5. *Laughon M.M.* Prevention of bronchopulmonary dysplasia / M.M. Laughon, P.B. Smith, C. Bose // *Semin. Fetal Neonatal Med.* – 2009. – Vol. 14 (6). – P. 374–382.

6. Comparative effectiveness of 3 surfactant preparations in premature infants / A. Trembath, C.P. Hornik, R. Clark [et al.] // *J. Pediatr.* – 2013. Електронний ресурс. Режим доступу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23769501>

7. *Trembath A.* Predictors of bronchopulmonary dysplasia / A. Trembath, M.M. Laughon // *Clin. Perinatol.* – 2012. – Vol. 39 (3). – P. 585–601.

8. Sildenafil exposure and hemodynamic effect after stage II single-ventricle surgery / K.D. Hill, R.D. Tunks, P.C. Barker [et al.] // *Pediatr. Crit. Care Med.* – 2013. – Vol. 14 (6). – P. 593–600.

9. Development of a proxy-reported pulmonary outcome scale for preterm infants with bronchopulmonary dysplasia / S.E. Massie, S. Tolleson-Rinehart, D.A. DeWalt [et al.] // *Health Qual Life Outcomes.* 2011. Електронний ресурс. Режим доступу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21791099>

10. Наказ МОЗ України від 29.08.2006 № 584 «Про затвердження протоколу медичного догляду за новонародженою дитиною з малою масою тіла при народженні».

11. *Alleman B.W.* Individual and center-level factors affecting mortality among extremely low birth weight infants / B.W. Alleman, E.F. Bell, L. Li [et al.] // *Pediatrics.* – 2013. – Vol. 132 (1). – P. 175–184.

А.С. Сенаторова, О.Л. Логвинова

РАННИЕ МАРКЁРЫ ФОРМИРОВАНИЯ БРОНХОЛЁГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИИ В НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

Изложены современные взгляды на эпидемиологию, этиологию бронхолегочной дисплазии, принципы предупреждения формирования заболевания и критерии ранней диагностики, предложенные мировыми респираторными обществами. Информативными ранними клиническими маркерами формирования бронхолегочной дисплазии можно считать комбинацию следующих признаков: кислородозависимость ($\text{SatO}_2 \leq 88\%$ при переводе на триггерные режимы, или НСРАР, или при отлучении от кислорода), крепитация над всей поверхностью лёгких (длительная, диффузная, которая меняет интенсивность в течение суток), низкая масса тела при рождении (< 1000 г), втяжение податливых мест грудной клетки, ригидность грудной клетки, суточная прибавка в массе тела (< 15 г), тахипноэ (> 60 в мин), приступы бронхиальной обструкции. С помощью многофакторного регрессионного анализа разработан тест клинического определения формирования бронхолегочной дисплазии у новорождённого, который повысит чувствительность и специфичность определения заболевания. Разработанный тест рекомендовано использовать в условиях неонатального стационара и перинатальных центров.

Ключевые слова: новорождённые, бронхолегочная дисплазия, маркёры формирования дисплазии.

A.S. Senatorova, O.L. Logvinova

EARLY MARKERS OF FORMATION OF BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA IN NEWBORN

The modern views on the epidemiology, etiology of bronchopulmonary dysplasia, criteria for early diagnosis offered by the global community. Informative early clinical markers of formation of bronchopulmonary dysplasia can be considered a combination of the following characteristics: dependence of oxygen ($\text{SatO}_2 \leq 88\%$ when translated into triggers mode, or NCPAP, or when separated from oxygen), crepitus of the lungs (long, diffuse, changing intensity during the day), body weight at birth (< 1000 g), the daily gain in body mass (< 15 g), tachypnea (> 60 per min, attacks of bronchial obstruction. Using multivariate regression analysis test developed clinical definition of BPD formation in the newborn, which will increase the sensitivity and specificity of the definition of bronchopulmonary dysplasia. Test is recommended for use in a neonatal hospital and perinatal centres.

Key words: *newborn, bronchopulmonary dysplasia, markers of formation dysplasia.*

Поступила 03.10.13