

ПЕДІАТРІЯ

УДК 616.24-008.331.1-007.17-073.432.19-074

*О.Л. Логвінова**Харківський національний медичний університет***ОЦІНКА ВИЖИВАНOSTІ ДІТЕЙ З ЛЕГЕНЕВОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ НА ТЛІ БРОНХОЛЕГЕНЕВОЇ ДИСПЛАЗІЇ**

Викладені сучасні погляди на епідеміологію, діагностику та лікування легеневої гіпертензії. Визначено, що найбільш інформативними клінічними маркерами виживаності дітей з легеневою гіпертензією на тлі бронхолегеневої дисплазії є набухання шийних вен ($p < 0,05$), поява синкопе під час спокою ($p < 0,05$) та знижена «фізична здатність» при годуванні ($p < 0,05$). З використанням багатofакторного регресійного аналізу розроблений алгоритм для визначення виживаності, що дозволяє своєчасно направити дитину на доплерехокардіографію. Отримані дані дозволили створити інформативну шкалу прогностичної оцінки виживаності, в яку входять клінічні і інструментальні маркери фатального ризику легеневої гіпертензії у дітей з бронхолегеневою дисплазією, що сприяє ранній діагностиці правошлуночкової недостатності дітей з легеневою гіпертензією на тлі бронхолегеневої дисплазії.

Ключові слова: бронхолегенева дисплазія, легенева гіпертензія, набухання шийних вен, синкопе, фізична здатність, алгоритм.

Згідно з висновками педіатричної групи Європейського суспільства кардіологів (2012 р.) пацієнти з бронхолегеневою дисплазією займають 26 % серед хворих на легеневу гіпертензію і посідають друге місце в структурі смертності дітей від ускладнень легеневої гіпертензії [1–3]. Кожна друга дитина з I–IV функціональними класами (ФК) легеневої гіпертензії і бронхолегеневою дисплазією має ризик померти на першому році життя. Згідно з даними ВООЗ (2009) виживаність хворих з IV ФК легеневої гіпертензії складає близько 6 місяців, з III ФК – 2,5 року та з I–II ФК – 6 років [4].

Протоколи діагностики та лікування легеневої гіпертензії і бронхолегеневої дисплазії в Україні відсутні. За рекомендаціями Європейських суспільств (2009), легенева гіпертензія визначається при наявності підвищення середнього тиску в легеневій артерії (mean-PAP) ≥ 25 мм рт. ст. під час спокою та mean-PAP ≥ 30 мм рт. ст. при неспокої [4].

© О.Л. Логвінова, 2012

В ранню клінічну діагностику виживаності пацієнтів з легеневою гіпертензією входить тест з навантаженням ходьбою. У дітей з бронхолегеневою дисплазією раннього віку даний тест використовувати неможна. Тому наукові пошуки в педіатрії направлені на використання альтернативних методів тестування, одним із яких є фізичне навантаження під час годування [5, 6].

Відомо, що інформативними маркерами несприятливого прогнозу легеневої гіпертензії є мозковий натрійуретичний пептид (brain natriuretic peptide, BNP) і N-terminal segment proBNP (NT-proBNP). Рівень BNP > 180 пг/мл і NT-proBNP < 1400 пг/мл свідчить про несприятливий прогноз. У дітей з бронхолегеневою дисплазією мозковий натрійуретичний пептид має відносно низьку інформативність. Поряд з цим, враховуючи значну роль гальмування онтогенезу в патогенезі бронхолегеневої дисплазії, прогностично значущим можна вважати судинний ендотеліаль-

ний фактор росту (VEGF, vessels endothelium grows factor), який сприяє росту судин легень і обумовлює необхідність проведення поглиблених досліджень [4–6].

Спеціалізовані дослідження – катетеризацію серця і доплерехокардіографію, які визначають наявність легеневої гіпертензії, дітям з бронхолегеневою дисплазією зазвичай проводять рідко [6, 7]. Хворі на бронхолегеневу дисплазію з легеневою гіпертензією продовжують лікуватися згідно з пульмонологічною програмою, без урахування перевантаження правих камер серця. Це сприяє розвитку необоротних змін у легених судинах і призводить до серцевої недостатності.

Отже, на тлі відсутності Національного протоколу надання медичної допомоги дітям з легеневою гіпертензією і відносно недостатньої інформативності клінічних критеріїв виявлення легеневої гіпертензії при огляді є низьким. Необхідно регулярно оцінювати виживаність дітей з легеневою гіпертензією на тлі бронхолегеневої дисплазії.

Метою дослідження було удосконалення діагностики фатального ризику легеневої гіпертензії у дітей з бронхолегеневою дисплазією шляхом оцінки тесту на «фізичну здатність», визначення біохімічних інструментальних маркерів фатального ризику та розробки шкали прогностичної оцінки виживаності.

Матеріал і методи. Обстежено 64 дитини з бронхолегеневою дисплазією, ускладненою легеневою гіпертензією у віці 1–36 місяців в періоді ремісії захворювання, які спостерігались в Центрі діагностики і лікування бронхолегеневої дисплазії КЗОЗ «Обласна дитяча клінічна лікарня» за період 2007–2013 рр. Діагноз бронхолегенева дисплазія встановлений згідно з Міжнародною класифікацією хвороб X перегляду. На I етапі обстеження досліджували клінічні маркери легеневої гіпертензії і проводили тест на «фізичну здатність», запропонований Європейським суспільством кардіологів (2009) і адаптований до пацієнтів з бронхолегеневою дисплазією раннього віку. Ходьба була замінена 6-хвилинним годуванням. Під час проведення тесту оцінювали наявність періодів десатурації (зниження сатурації кисню в крові (SatO_2) < 94 %), диспноє та наявність відмови від їжі раніше ніж за 6 хв до годування. Результати тесту обробили статистично та методом багатфактор-

ного регресійного аналізу визначили значущі показники, що увійшли в алгоритм діагностики. На II етапі обстеження аналізували рівень VEGF в крові методом імуноферментного аналізу і проводили кореляцію даного показника з рівнем виживаності пацієнтів. III етап включав визначення доплерехокардіографічних маркерів фатального ризику у дітей з бронхолегеневою дисплазією шляхом дискримінаційного аналізу інструментальних параметрів. Аналізували наявність і ступінь дилатації правого шлуночка за кінцево-діастолічним діаметром (порівняння з таблицею процентильного розподілу кінцево-діастолічного діаметра правого шлуночка), потовщення стінки правого шлуночка (порівняння з таблицею процентильного розподілу товщини вільної стінки правого шлуночка), рівень тиску в легеневій артерії та реакцію на вазодилатаційний тест [8–10]. При проведенні вазодилатаційного тесту використовували інгібітор фосфодіестерази-5 (силденафіл), рекомендований педіатричною групою Європейського суспільства кардіологів (2012), він має «А» клас доказовості та I клас ефективності. Діти отримували силденафіл перорально, одноразово в дозі 1 мг/кг. Тиск в легеневій артерії вимірювали до прийому препарату і через 60 хв. Позитивною реакцією вважалось зниження $\text{mean-PAP} \geq 10$ мм рт. ст. при проведенні вазодилатаційного тесту. На основі зіставлення інструментальних і клінічних симптомів за допомогою багатфакторного регресійного аналізу розроблено шкалу прогностичної оцінки виживаності дітей з легеневою гіпертензією.

Результати та їх обговорення. Серед 64 обстежених переважали діти до одного року. Середній вік у групі складав $(8,9 \pm 2,3)$ міс. В структурі обстежених переважали діти з легким ступенем бронхолегеневої дисплазії – 46 дітей $[(71,8 \pm 5,6) \ %]$; 10 $[(15,6 \pm 4,5) \ %]$ – з середньотяжкою бронхолегеневою дисплазією та 8 $[(12,5 \pm 4,1) \ %]$ – з тяжкою.

При аналізі клінічних симптомів правошлуночкової недостатності виявлено, що близько половини дітей мали акроціаноз, 60 % – збільшену печінку (табл. 1). Разом з тим, ці симптоми достовірно не корелювали з виживаністю дітей ($p > 0,05$). Виживаність дітей з легеневою гіпертензією на тлі бронхолегеневої дисплазії корелювала з наявністю

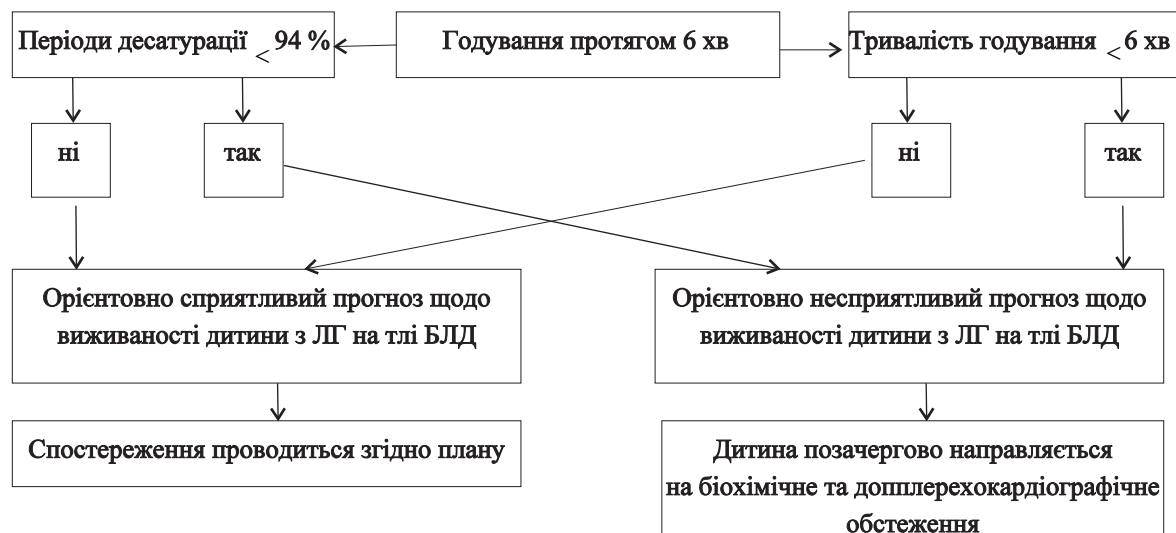
Таблиця 1. Структура клінічних ознак правошлуночкової недостатності під час спокою та множинна кореляція з виживаністю обстежених (n=64)

Клінічна ознака	Частота виявлення ознаки		Кореляція з виживаністю	p
	абс. ч	%		
Диспное	6	9,4±3,6	0,747	>0,05
Акроціаноз	31	48,4±6,2	0,443	>0,05
Набухання шийних вен, що не зменшується на вдиху	7	10,9±3,9	0,814	<0,05*
Збільшення печінки	38	59,4±6,2	0,356	>0,05
Симптом Пleshа (натискання на збільшену болочу печінку викликає набухання шийних вен)	6	9,4±3,6	0,747	>0,05
Набряки	4	6,3±3,1	0,600	>0,05
Асцит	3	4,7±2,6	0,515	>0,05
Синкопе	11	17,2±4,8	0,944	<0,05*

Примітка. * Кореляція достовірна.

набухання шийних вен, що не зменшується на вдиху [7 пацієнтів, (10,9±3,9) %; $r=0,814$; $p<0,05$], та синкопе [11 дітей, (17,2±4,8) %; $r=0,944$; $p<0,05$]. При проведенні тесту на «фізичну здатність» під час смоктання у 16 дітей [(25±5,4) %] мало місце диспное, десатурація ($\text{SatO}_2 < 94$ %) реєструвалась у 13 дітей [(20,3±5,1) %], 8 спостережених [(12,5±4,1) %] відмовлялись від їжі раніше ніж за 6 хв від початку годування. Регресійний аналіз показників тесту на «фізичну здатність» показав достовірну кореляцію з виживаністю дітей з бронхолегеневою дисплазією, наявність десатурації ($\text{SatO}_2 < 94$ %; $r=0,800$; $p<0,05$) та відмови від смоктання раніше ніж за 6 хв від початку годування ($r=0,901$; $p<0,05$).

На основі отриманих даних розроблені модифікований тест на «фізичну здатність» з урахуванням статистично значущих критеріїв і орієнтовний алгоритм визначення прогнозу щодо виживаності дітей з легеневою дисплазією на тлі бронхолегеневої дисплазії під час оцінки «фізичної здатності» (рисунки). Згідно алгоритму «фізична здатність» у дітей з легеневою гіпертензією на тлі бронхолегеневої дисплазії визначається під час 6-хвилинного годування під спостереженням лікаря, при постійному моніторингу тривалості годування та наявності періодів десатурації. При наявності однієї із названих ознак дитині визначають орієнтовно несприятливий прогноз щодо виживаності, і вона направляє-



Орієнтовний алгоритм визначення прогнозу щодо виживаності у дітей з легеневою гіпертензією (ЛГ) на тлі бронхолегеневої дисплазії (БЛД) під час оцінки «фізичної здатності»

ється на біохімічне і доплерехокардіографічне обстеження. Визначено високу ефективність (90 %) і специфічність методу (97,1 %).

На II етапі визначався рівень судинного ендотеліального фактора росту (VEGF) у обстежених дітей. Так, він складав 98,78 [83,9; 163,57] пг/мл. Виявлено достовірно зворотну кореляцію між VEGF і несприятливим наслідком легеневої гіпертензії ($r=-0,836$; $p<0,05$), що дає підставу визначати VEGF критерієм виживаності дітей з бронхолегеневою дисплазією.

Оцінка показників доплерехокардіографічного обстеження проводилась на III етапі спостереження (табл. 2). В ході аналізу доведено, що дискримінація за виживаністю ви-

Розширення правого шлуночка ≥ 90 процентилей визначалося у 8 дітей [(12,5 \pm 4,1) %] і мало достовірно більш високу кореляцію із фатальним ризиком ($r=-0,878$; $p<0,01$). Найбільш достовірно корелювала відсутність позитивної реакції на вазодилатаційний тест ($r=-0,940$; $p<0,01$). Так, названі критерії можна вважати інформативними щодо діагностики прогнозу легеневої гіпертензії у дитини з бронхолегеневою дисплазією.

При багатомірному дискримінаційному аналізі виявлено, що найбільш інформативними маркерами щодо прогнозу легеневої гіпертензії у дитини з бронхолегеневою дисплазією вважаються наступні: наявність синкопе, ознаки правошлуночкової недостатності

Таблиця 2. Структура доплерехокардіографічних ознак правошлуночкової недостатності під час спокою та множинна кореляція з виживаністю обстежених ($n=64$)

Клінічна ознака	Частота виявлення ознаки		Кореляція з виживаністю	p
	абс. ч	%		
Mean-PAP > 35 мм рт. ст.	15	23,40 \pm 5,36	0,777	<0,05
Кінцево-діастолічний діаметр правого шлуночка ≥ 90 процентилей	8	12,50 \pm 4,10	0,878	<0,01
Зниження mean-PAP ≤ 10 мм рт. ст. при проведенні вазодилатаційного тесту	9	14,10 \pm 4,4	0,940	<0,01*

Примітка.* Кореляція достовірна.

никала при середньому тиску в легеневій артерії mean-PAP > 35 мм рт. ст. Mean-PAP перевищував 35 мм рт. ст. у 15 хворих [(23,4 \pm 5,36) %] і достовірно корелював з несприятливим прогнозом щодо виживаності пацієнтів ($r=-0,777$; $p<0,05$).

(набухання шийних вен), оцінка модифікованого тесту «фізичної здатності», mean-PAP > 30 мм рт. ст., діастолічний діаметр правого шлуночка > 90 процентилей, зниження mean-PAP ≤ 10 мм рт. ст. при проведенні вазодилатаційного тесту (табл. 3).

Таблиця 3. Шкала прогностичної оцінки виживаності у дітей з легеневою гіпертензією на тлі бронхолегеневої дисплазії ($n=64$)

Група маркерів	Маркери прогнозу	Сприятливий прогноз	Несприятливий прогноз
Клінічні	Синкопе	Немає	Є
	Клінічні ознаки правошлуночкової недостатності (набухання шийних вен)	Відсутні	Присутні
	Модифікований тест «фізичної здатності»	Негативний	Позитивний
Доплерехокардіографічні	Mean-PAP > 35 мм рт. ст.	Відсутнє	Присутнє
	Діастолічний діаметр правого шлуночка > 90 процентилей	Відсутній	Присутній
	Зниження mean-PAP ≤ 10 мм рт. ст. при проведенні вазодилатаційного тесту	Відсутнє	Присутнє

Згідно з представленою шкалою при черговому огляді лікаря визначаються клінічні та інструментальні маркери за шкалою прогностичної оцінки виживаності у дітей з легеневою гіпертензією на тлі бронхолегеневої дисплазії. При наявності ≥ 1 клінічного маркера та ≥ 1 за доплерехокардіографією або ≥ 2 за доплерехокардіографією визначається несприятливий прогноз щодо виживаності дітей з легеневою гіпертензією на тлі бронхолегеневої дисплазії. Ефективність методу – 94 %, чутливість – 92 %. Для уточнення прогнозу і визначення тактики лікування рекомендований аналіз судинного ендотеліального фактора росту (VEGF).

Список літератури

1. Clinical trials in neonates and children: Report of the pulmonary hypertension academic research consortium pediatric advisory committee / I. Adatia S.G. Haworth, M. Wegner [et al.] // *Pulm. Circ.* – 2013. – Vol. 3 (1). – P. 252–266.
2. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of oral sildenafil citrate in treatment-naïve children with pulmonary arterial hypertension / R.J. Barst, D.D. Ivy, G. Gaitan [et al.] // *Circulation.* – 2012. – Vol. 125 (2). – P. 324–334.
3. Long-term outcomes in children with pulmonary arterial hypertension treated with bosentan in real-world clinical settings / D.D. Ivy, E.B. Rosenzweig, J.C. Lemarié [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2010. – Vol. 106 (9). – P. 1332–1338.
4. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension // *Eur. Heart J.* – 2009. – Vol. 30. – P. 2493–2537.
5. Pulmonary arterial hypertension: a comparison between children and adults / R.J. Barst, S.I. Ertel, M. Beghetti, D.D. Ivy // *Eur. Respir. J.* – 2011. – Vol. 37 (3). – P. 665–677.
6. Survival in childhood pulmonary arterial hypertension: insights from the registry to evaluate early and long-term pulmonary arterial hypertension disease management / R.J. Barst, M.D. McGoon, C.G. Elliott [et al.] // *Circulation.* – 2012. – Vol. 125 (1). – P. 113–122.
7. Волосовец А.П. Молекулярно-генетические механизмы развития и современные методы лечения легочной артериальной гипертензии у детей / А.П. Волосовец, А.Е. Абагуров // *Здоровье ребенка.* – 2010. – Т. 2 (23). – С. 147–150.
8. Агапитов Л.И. Диагностика легочной гипертензии у детей / Л.И. Агапитов, Ю.М. Белозеров // *Педиатрия и детская хирургия.* – 2010. – Т. 1. – С. 87–90.
9. Vasodilator testing with nitric oxide and/or oxygen in pediatric pulmonary hypertension / R.J. Barst, G. Agnoletti, A. Fraisse [et al.] // *Pediatr. Cardiol.* – 2010. – Vol. 31 (5). – P. 598–606.
10. Pharmacokinetic and clinical profile of a novel formulation of bosentan in children with pulmonary arterial hypertension: the FUTURE-1 study / M. Beghetti, S.G. Haworth, D. Bonnet [et al.] // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 2009. – Vol. 68 (6). – P. 948–955.

О.Л. Логвинова

ОЦЕНКА ВЫЖИВАЕМОСТИ ДЕТЕЙ С ЛЁГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ НА ФОНЕ БРОНХОЛЁГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИИ

Изложены современные взгляды на эпидемиологию, диагностику и лечение лёгочной гипертензии. Определено, что наиболее информативными клиническими маркерами выживаемости детей с лёгочной гипертензией на фоне бронхолёгочной дисплазии является набухание шейных вен ($p < 0,05$), появление синкопе в покое ($p < 0,05$), а также сниженная «физическая толерантность»

Висновки

1. Найбільш інформативними клінічними маркерами виживаності дітей з легеневою гіпертензією на тлі бронхолегеневої дисплазії є набухання шийних вен ($p < 0,05$), поява синкопе під час спокою ($p < 0,05$) та знижена «фізична здатність» під час годування ($p < 0,05$).

2. Амбулаторне обстеження дитини з легеневою гіпертензією на тлі бронхолегеневої дисплазії повинно включати орієнтовний алгоритм визначення прогнозу щодо виживаності та в разі необхідності аналіз за шкалою прогностичної оцінки виживаності, що сприяє ранній діагностиці правошлуночкової недостатності дітей з легеневою гіпертензією на тлі бронхолегеневої дисплазії.

при кормлении ($p < 0,05$). С использованием многофакторного регрессионного анализа разработан алгоритм для определения выживаемости, что позволяет своевременно направить ребенка на доплероэхокардиографию. Полученные данные позволили создать информативную шкалу прогностической оценки выживаемости, в которую входят клинические и инструментальные маркеры летального риска лёгочной гипертензии у детей с бронхолёгочной дисплазией, что способствует ранней диагностике правожелудочковой недостаточности детей с лёгочной гипертензией на фоне бронхолёгочной дисплазии.

Ключевые слова: бронхолёгочная дисплазия, лёгочная гипертензия, набухание шейных вен, синкопе, физическая толерантность, алгоритм.

O.L. Logvinova

ASSESSMENT OF SURVIVAL OF CHILDREN WITH PULMONARY HYPERTENSION AGAINST BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA

The modern views on epidemiology, diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Determined that the most informative clinical markers of survival for children with pulmonary hypertension against bronchopulmonary dysplasia is a swelling of the neck veins ($p < 0.05$), the appearance syncope at rest ($p < 0.05$) and reduced «physical ability» feeding ($p < 0.05$). Amid multivariate regression analysis developed algorithm for determining survival, allowing time to send a child to electrocardiography. The findings helped to create an informative prognostic assessment scale survival, which includes clinical and instrumental markers fatal risk of pulmonary hypertension in children with BPD that promotes early detection of children with right ventricular failure pulmonary hypertension against bronchopulmonary dysplasia.

Key words: bronchopulmonary dysplasia, pulmonary hypertension, swelling of neck viens, syncope, physical ability, algorhytm.

Поступила 15.08.13.