

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616.233+616.24-007.1 – 053.4-02: 618.5

К ВОПРОСУ ВЛИЯНИЯ ПОСТНАТАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ НА ДИНАМИКУ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИИ У ДЕТЕЙ К ТРЕХЛЕТНЕМУ ВОЗРАСТУ

TO THE QUESTION OF THE INFLUENCE OF POSTNATAL FACTORS ON THE DYNAMICS OF BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA IN CHILDREN UNDER THREE YEARS OLD

Ю.В. Сороколат
Yu.V. Sorokolat

*Харьковская медицинская академия последипломного образования
Украина, 61176, г. Харьков, ул. Корчагинцев, 58*

*Kharkov Medical Academy of Postgraduate Education
Ukraine, 61176, Kharkov, Korchagintsev St., 58*

E-mail: yvs59@ukr.net

Ключевые слова: бронхолегочная дисплазия, факторы динамики бронхолегочной дисплазии (БЛД).
Key words: bronchopulmonary dysplasia, factors behind the BPD.

Аннотация. В статье представлены результаты изучения постнатальных факторов, детерминирующих характер динамики бронхолегочной дисплазии к трехлетнему возрасту у детей, рожденных преждевременно с перинатальной патологией. Проведен анализ наблюдения за 105 детьми с бронхолегочной дисплазией (БЛД) с периода новорожденности до 3-х летнего возраста. Установлено, что на повозрастное течение и исходы БЛД существенное влияние оказывают пол больного, срок гестации, состояние новорожденного по шкале Апгар, сопутствующая патология, длительность интенсивной терапии и применение в лечении сурфактанта, тяжесть течения БЛД. Установлена их диагностическая и прогностическая информативность для разработки эффективной программы катамнестического наблюдения за детьми с бронхолегочной дисплазией в мегаполисе.

Resume. The article presents the results of a study of postnatal factors determining the nature of the dynamics of bronchopulmonary dysplasia for the children around three years old who born prematurely with perinatal pathology. The results of observations of 105 children with bronchopulmonary dysplasia (BPD) from the neonatal period up to 3 years old of age have been analyzed. It was found that the patient's sex, the gestational age, the condition of the newborn by the Apgar score, the comorbidities, the duration of the intensive therapy and the use of surfactant in the treatment, the severity of BPD have a significantly influence on the age-specific course and outcomes of BPD. A set of diagnostic and prognostic factors for the development of an effective program of follow-up observation of children with bronchopulmonary dysplasia in the city have been determined.

Введение

Значимость бронхолегочной дисплазии (БЛД) за последнее десятилетие выходит за пределы неонатологии и рассматривается как хроническая обструктивная болезнь детей раннего возраста, приобретая при этом форму медико-социальной проблемы. Внедрение современных технологий выхаживания новорожденных, высокотехнологичных и максимально щадящих методик искусственной вентиляции легких (ИВЛ), использование экзогенного сурфактанта привело с ростом выживаемости недоношенных новорожденных к увеличению частоты БЛД. По ряду мнений, частота БЛД среди недоношенных детей с очень низкой массой тела колеблется в пределах от 6.7% до 49% [Ichiba et al., 2009]. Частота БЛД по Харьковскому городскому перинатальному центру в среднем соответствует мировым показателям и составляет у новорожденных со СГ=22–24 недели 100%; СГ=25–27 недель – 59.6%; СГ=28–30 недель – 18.4%; СГ>30 недель – 1.8% [Сороколат и др., 2012].

Несмотря на то, что первое описание БЛД было опубликовано еще в 1967 году W. Northway, на сегодняшний день существует множество спорных вопросов. Объектом для дискуссии является сложность патогенетических процессов при формировании БЛД и, как следствие, проблемы ранней диагностики и прогнозирования развития этой патологии. Основным патогенетическим механизмом в формировании БЛД является воспаление, однако соотношение между повреждением легкого, воспалительными реакциями в легочных сосудах и альвеолярной гипоплазией изучено недостаточно. Проблема полиморфизма этиологических факторов и гетерогенности патогенетических механизмов, очевидно, требует более глубокой детализации и изучения определения взаимосвязи влияния различных этиопатогенетических механизмов в развитии БЛД [Kwinta et al, 2008; Harris et al., 2009]. Принимая во внимание множество фактов клинических несоответствий при минимальных повреждающих факторах развиваются тяжелые формы заболевания, и наоборот, можно предположить, что баланс потенциала компенсаторных возможностей той или иной системы генетически детерминирован определенным гомеостатическим градиентом. Выход за пределы этого градиента вызывает неуправляемые процессы воспаления и замыкает ряд порочных кругов: воспаление→ИВЛ→воспаление; оксидантный стресс→ИВЛ→ оксидантный стресс и другие. Своевременная и ранняя диагностика БЛД позволяет значительно снизить летальность на 1–2 году жизни, улучшить прогноз заболевания на 2–3 году [Kwinta et al., 2008]. Стратегия выбора терапии при БЛД и ее эффективность во многом определяется временными рамками верификации диагноза БЛД, что, возможно, и определяет кратковременную, сомнительную или неудовлетворительную эффективность методов терапии. Поэтому возможность профилактики и прогнозирования течения БЛД является актуальным для практического неонатолога и педиатра [Клименко, Агашков, 2010].

Цель работы

Изучить факторы, детерминирующие характер течения БЛД у детей с перинатальной патологией к трехлетнему возрасту, установить их диагностическую и прогностическую информативность для разработки эффективной программы катamnестического наблюдения за этой категорией больных в мегаполисе.

Материалы и методы

В соответствии с поставленными целями и задачами научной работы мы проанализировали наблюдения за 105 детьми с БЛД с периода новорожденности до 3-х летнего возраста. Для исследования характера воздействия постнатальных факторов на динамику БЛД в 3-летнем возрасте были сформированы альтернативные группы согласно динамике заболевания: I – со значительным (включая выздоровление) улучшением ($n=73$); II – умеренным улучшением ($n=32$). Среди больных со значительной динамикой выздоровление отмечено у 54 больных, что в целом составило 51.4%.

Все полученные числовые показатели были занесены в компьютерный банк данных и обрабатывались с помощью пакета статистического анализа STATISTICA 7 фирмы StatSoft, Inc (USA). Методами описательной статистики определялись числовые характеристики показателей (математическое ожидание, среднеквадратическое отклонение, ошибка среднего). В качестве критерия достоверности значений показателей между группами, наряду с параметрическим критерием t-Стьюдента, применялся непараметрический критерий ϕ -Фишера. Для проведения системного анализа интеркорреляций между факторами использовался метод корреляционных структур, а также метод максимального корреляционного пути [Зосимов, Голик, 2009]. Для определения прогностической значимости различных показателей использовались алгоритмы неоднородной последовательной процедуры Вальда-Генкина [Гублер, 1978], определялись прогностические коэффициенты (ПК) и прогностическая информативность (I) градации показателей.

Результаты и их обсуждение

Для 78.1% мальчиков было характерно ($P<0.01$) торпидное, а для девочек – 45.2% благоприятное ($P<0.01$) течение БЛД. Срок гестации (СГ) ≤ 29 недель в 1.6 раза чаще ($P<0.001$) отмечался среди больных II группы, а СГ ≥ 30 недель в 2.4 раза чаще ($P<0.001$) выявлялась в группе с благоприятной динамикой болезни. Подобную корреляцию обнаружили и антропометрические показатели новорожденного.

Таким образом, фактор гестационной незрелости новорожденного оказывает патогенетическое действие на течение и тяжесть БЛД в течение трехлетнего периода. Проведенный в этом плане анализ (табл. 1) показал, что тяжесть БЛД существенным образом определяет характер динамики заболевания. При этом в наибольшей степени это влияние проявляется при учете тяжести БЛД в годо-



валом возрасте. Так, доля больных с 1-й ст. заболевания в группе с благоприятной динамикой в 2.8 раза ($P < 0.001$) превышает таковую больных с торпидным течением, и наоборот, 2–3-я степень БЛД в 5.6 раз чаще выявляются у больных с торпидной динамикой.

Таблица 1
Table. 1

Распределение больных в группах в зависимости от тяжести БЛД
The distribution of patients in groups according to the severity of BPD

БЛД	Тяжесть БЛД	Торпидная динамика		Благоприятная динамика		P
		Абс.	%%	Абс.	%%	
В периоде новорожденности	1 ст	3	9.4	23	31.5	<0.01
	2 ст	21	65.6	46	63.0	>0.05
	3 ст	8	25.0	4	5.5	<0.01
В 6-месячном возрасте	1 ст	7	21.9	41	56.2	<0.001
	2 ст	18	56.2	32	43.80	>0.05
	3 ст	7	21.9	0	0	<0.001
В возрасте 1 года	1 ст	10	31.3	64	87.7	<0.001
	2-3 ст	22	68.7	9	12.3	<0.001

С тяжестью БЛД коррелируют клинические проявления болезни (табл. 2). Так, наличие одышки или обострения заболевания как в 6-месячном, так и в годовалом возрастах было характерно ($P < 0.001$) для больных с торпидной динамикой, а их отсутствие – для больных с благоприятным течением ($P < 0.001$).

Таблица 2
Table. 2

Распределение больных в группах в зависимости от клинической симптоматики БЛД
The distribution of patients in groups depending on the clinical symptoms of BPD

Возраст больного	Симптоматика БЛД	Градации показателя	Торпидная динамика		Благоприятная динамика		P
			Абс.	%%	Абс.	%%	
6 мес.	Одышка или обострение	Есть	29	90.6	44	60.3	<0.001
		Нет	3	9.4	29	89.7	<0.001
	Частота бронхообструкции	Нет или 1/год-1/мес	20	62.5	73	10	<0.001
		2/мес	12	37.5	0	0	<0.001
	Стойкие хрипы	Есть	22	68.8	26	35.6	<0.001
		Нет	10	31.9	47	64.4	<0.001
1 год	Одышка или обострение	Есть	22	68.8	22	30.1	<0.001
		Нет	10	31.9	41	69.9	<0.001
	Частота бронхообструкции	Нет или 1/год-1/мес	0	0	22	30.1	<0.001
2/мес		18	56.2	51	69.9	<0.001	
		14	43.8	0	0	<0.001	
	Стойкие хрипы	ЕСТЬ	7	21.9	0	0	<0.001
		НЕТ	25	78.1	73	100	<0.001

Отсутствие эпизодов бронхообструкции или редкие (от 1 раза в год до 1 раза в месяц) достоверно чаще ($P < 0.001$) регистрировались в группе с благоприятной динамикой болезни, а частью обострения (≥ 2 -х раз в месяц) встречались только среди больных с торпидной динамикой – у 37.5% в возрасте 6 мес. и 43.8% – в возрасте одного года ($P < 0.001$). Наличие стойких хрипов в легких как в 6-месячном, так и в годовалом возрасте достоверно чаще ($P < 0.001$) наблюдалось в группе с торпидной динамикой, а их отсутствие – в группе с благоприятной динамикой БЛД ($P < 0.001$).

Наличие открытого артериального протока (ОАП) не выявило достоверной связи с динамикой отличия БЛД, так как с примерно равной частотой обнаруживалось в группах ($P > 0.05$).

Среди косвенных показателей тяжести БЛД (табл. 3) продолжительное пребывание в стационаре (≥ 51 суток) почти в 2 раза чаще ($P < 0.001$) встречалось в группе больных с торпидной динамикой, а менее продолжительное (≤ 50 суток) в 4.4 раза чаще ($P < 0.001$) определялось среди больных с благоприятной динамикой.

Высокочастотная ИВЛ и ИВЛ с жестким режимом соответственно в 7.9 и 2.9 раза чаще ($P < 0.001$) применялось в группе больных с торпидной динамикой. При этом в целом длительность ≤ 25 суток была характерна ($P < 0.05$) для больных с благоприятной, а ≥ 26 суток – для больных с торпидной динамикой БЛД.

Таблица 3
Table. 3

Распределение больных в группах в зависимости от длительности интенсивной терапии
The distribution of patients in groups depending on the duration of intensive therapy

Показатель	Градация показателя	Торпидная динамика		Благоприятная динамика		P
		Абс.	%%	Абс.	%%	
Число койко-дней	≤50	4	12.5	40	54.8	<0.001
	≥51	28	87.5	33	45.2	<0.001
Высококачественное ИВЛ	Нет	18	56.3	69	94.5	<0.001
	Есть	14	43.7	4	5.5	<0.001
ИВЛ с жестким режимом	Нет	14	43.7	59	80.8	<0.001
	Есть	18	56.3	14	19.2	<0.001
ИВЛ – всего, сутки	≤25	10	31.3	41	56.2	<0.05
	≥26	22	68.7	32	43.8	<0.05
Оксигенотерапия, сутки	≤20	2	6.2	17	23.3	<0.05
	21-65	22	68.8	49	67.1	<0.05
	≥66	8	25.0	7	9.6	<0.05

Указанная закономерность отмечена и в отношении продолжительности оксигенотерапии. Относительно непродолжительное (≤20 суток) ее использование в 3.5 раза чаще (P<0.05) выявлялось в группе благоприятной динамики, а длительное (≥66 суток) ее применение в 2.5 раза чаще (P<0.05) выявлено среди больных с торпидным течением.

Анализ сопутствующей патологии (табл. 4) показал, что перивентрикулярная лейкомаляция (ПВЛ) и активная ретинопатия (РП) коррелирует с течением заболевания. При этом отсутствие ПВЛ или 1-я ее степень встречались только среди больных с благоприятной динамикой (P<0.05), а 3-я степень ПВЛ достоверно чаще (P<0.05) выявлялась в группе с торпидным течением болезни. Отсутствие или 1–2 ст. активной РП достоверно чаще (P<0.05) определялись у больных с благоприятной, а 3–4 степень – в группе с торпидной динамикой БЛД (P<0.05). Частота наличия ВЖК или СЭК не обнаружили достоверных различий между группами (P>0.05).

Таблица 4
Table. 4

Распределение больных в группах в зависимости от сопутствующей патологии
The distribution of patients in groups depending on the comorbidity

Характер патологии	Градация показателя	Торпидная динамика		Благоприятная динамика		P
		Абс.	%%	Абс.	%%	
Степень ПВЛ	0–1	0	0	9	12.3	<0.05
	2	12	37.5	27	37.0	>0.05
	3	20	62.5	37	50.7	<0.05
СЭК	Есть	7	21.9	14	15.2	>0.05
	Нет	25	78.1	59	80.8	>0.05
Деструкция ГМ	Есть	9	28.0	8	11.0	>0.05
	Нет	25	71.9	65	89.0	>0.05
Степень ПВИ	2	12	37.5	26	35.6	>0.05
	3	20	62.5	47	64.4	>0.05
Степень активной РП	0–2	18	56.3	57	78.1	<0.05
	≥3	14	43.7	16	21.9	<0.05

Использование в лечении больных сурфактанта и хирургического закрытия ОАП и их влияние на течение БЛД показало, что для больных, получавших сурфактант, была одинаковой (P>0.05) в группах, а частота хирургического закрытия ОАП в группе с благоприятной динамикой выявлена в 3 раза чаще – 31.3% по сравнению с группой сравнения (P<0.05).

Таким образом, на повозрастное течение и исходы БЛД существенное влияние оказывает комплекс постнатальных факторов, таких, как пол больного, СГ, состояние новорожденного по шкале Апгар, сопутствующая патология, длительность интенсивной терапии и применение в лечении сурфактанта, тяжесть течения БЛД, что позволяет использовать их с прогностической целью. Установление различия пороговых значений факторов, определяющих характер течения и исходов БЛД, позволяет разработку прогностических сценариев, включающих индивидуальные прогностические алгоритмы по каждому из возрастных периодов больного. Характер течения и исходы БЛД определяет патогенетическая детерминанта, включающая многочисленные связи между патогенетическими

факторами, что делает необходимым определение патогенетических матриц у больных с БЛД и без БЛД для разработки высоконадежных критериев прогнозирования развития БЛД.

Список литературы References

- Гублер Е.В. 1978. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. Л., Медицина. Ленинградское отделение, 294.
- Gubler E.V. 1978. Vychislitel'nye metody analiza i raspoznavaniya patologicheskikh protsessov [Computational methods of analysis and detection of pathological processes]. L.: Meditsina. Leningradskoe otделение Publ., 294. (in Russian)
- Клименко Т.М., Агашков В.С. 2010. К вопросу ранней диагностики бронхолегочной дисплазии у недоношенных новорожденных. Медицина сьогодні і завтра, 2–3(47–48): 154–157.
- Klimenko T.M., Agashkov V.S. 2010. K voprosu ranney diagnostiki bronholegochnoy displazii u nedonoshennykh novorozhdennykh [To the issue of early diagnosis of bronchopulmonary dysplasia in premature infants]. Medicine today and tomorrow, 2–3 (47–48): 154–157. (in Russian)
- Сороколат Ю.В., Клименко Т.М., Голубова М.А., Коровай С.М. 2012. К вопросу эффективных моделей перинатальных центров. Неонатология, хірургія та перинатальна медицина, 3: 5–7.
- Sorokolat Yu.V., Klimenko T.M., Golubova M.A., Korovaj S.M. 2012. K voprosu effektivnykh modeley perinatalnykh tsentrov [To the issue of effective models of perinatal centers]. Neonatology, Surgery and Perinatal Medicine. 2012; 3: 5–7. (in Russian)
- Зосимов А.М., Голик В.П. 2009. Дисертаційні помилки: Монографія. Харків, ІНЖЕК, 264.
- Zosimov A.M., Golik V.P. 2009. Disertatsijni pomilki: Monografiya [Doctoral error: Monograph]. KHarkiv: IN-ZHEK Publ., 264. (in Ukraine)
- Harris W.T., Muhlebach M.S., Oster R.A. 2009. Transforming growth factor-beta 1 in bronchoalveolar lavage fluid from children with cystic fibrosis. J. Pediatr Pulmonol, 44 (11): 1057–1064.
- Ichiba H., Saito M., Yamano T. 2009. Amniotic fluid transforming growth factor-beta 1 and the risk for the development of neonatal bronchopulmonary dysplasia. Neonatology, 96 (4): 156–161.
- Kwinta P., Bik-Multanowski M., Mitkowska Z. et al. 2008. Genetic risk factors of bronchopulmonary dysplasia. J. Pediatr. Res., 64 (5): 682–688.