

УДК 616.23/.24-007.17-036-053.32

Т.І. Степаненко¹,
Н.М. Казицька¹,
С.А. Лацинська²

ФАКТОРИ РЕГРЕСУ КЛІНІЧНИХ ПРОЯВІВ БРОНХОЛЕГЕНЕВОЇ ДИСПЛАЗІЇ В НЕДОНОШЕНИХ ДІТЕЙ

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»¹
кафедра педіатрії 3 та неонатології
(зав. – д. мед. н., проф. Ю.К. Більбот)
пр. Пушкіна, 26, Дніпро, 49006, Україна
Дніпровський національний університет ім. Олеса Гончара²
пр. Гагаріна, 72, Дніпро, 49000, Україна
SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine»¹
Pediatrics 3 and neonatology department
Pushkin aven., 26, Dnipro, 49006, Ukraine
e-mail: neonat@ukr.net
Oles Honchar Dnipro National University²
Gagarin aven. 72, Dnipro, 49000, Ukraine

Ключові слова: бронхолегенева дисплазія, недоношені діти, факторний аналіз
Ke ywords: premature babies, bronchopulmonary dysplasia, factor analysis

Реферат. Факторы регресса клинических проявлений бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей. Степаненко Т.И., Казыцкая Н.Н., Лацинская С.А. С целью изучения факторов регресса клинических проявлений бронхолегочной дисплазии (БЛД) в течение первого года жизни у 136 недоношенных детей, больных БЛД, был проведен многофакторный анализ медико-биологических факторов риска, особенностей течения РДС, длительность и параметры ИВЛ, применение медикаментов, показателей пульсоксиметрии, эхокардиографии, рентгенографии. В результате исследования было показано, что кроме таких факторов, как гестационный возраст ($r=0,74$), длительность ИВЛ ($r=-0,79$), «жесткие» параметры ИВЛ ($r=-0,73$), большое влияние на регресс клинических проявлений БЛД имели факторы питания (раннее начало, отсутствие срывов питания), наличие открытого артериального протока ($r=0,53$), заболевания ЦНС ($r=0,49$). Бронхолитическая и ингаляционная стероидная терапия имели умеренное влияние на регресс клинических проявлений БЛД. Таким образом, для благоприятного исхода БЛД необходима организация диспансерного наблюдения с контролем течения коморбидных заболеваний, рационального питания недоношенного ребенка на первом году жизни, дифференцированный подход к медикаментозной терапии.

Abstract. Regression factors of clinical manifestations of bronchopulmonary dysplasia in premature infants. Stepanenko T.I., Kazytska N.M., Latsins'ka S.A. In order to study regression factors of clinical manifestations of bronchopulmonary dysplasia (BPD) during the first year of life in 136 preterm infants with BPD, the multifactor analysis of biomedical risk factors, RDS course characteristics, duration and parameters of ventilation, use of medications, pulse oximetry, echocardiography, radiography was carried out. As a result of the study, it was shown that in addition to such factors as gestational age ($r=0.74$), duration of mechanical ventilation ($r=-0.79$), "severe" ventilation parameters ($r=-0.73$), nutritional factors (early onset, lack of food disruption), the presence of an open arterial duct ($r=0.53$), diseases of the nervous system ($r=0.49$) had a large effect on regression of clinical manifestations of BPD. Brocholytic and inhaled steroid therapy had a moderate effect on regression of clinical manifestations of BPD. Thus, for favorable outcome of BPD, it is necessary to organize a dispensary observation with control over the course of comorbid diseases, rational nutrition of a premature baby in the first year of life, differentiated approach to drug therapy.

Проблема дітей з бронхолегеневою дисплазією (БЛД) традиційно розглядається як неонатальна проблема. Але в останні роки, у зв'язку з новими критеріями живонародженості та виходжуванням дітей з екстремально низькою масою тіла, ця проблема стала загальнопедіатричною.

БЛД, або хронічна обструктивна хвороба легень - набуте захворювання новонароджених

та дітей раннього віку, що виникає як результат впливу багатьох факторів на незрілі легені дитини. Серед основних факторів виділяють: токсичну дію кисню, волюмотравму, баротравму, біотравму в результаті респіраторної підтримки в жорстких режимах, інфекції, гіперволемію, відкрити артеріальну протоку, легеневу гіпертензію [1, 2]. Як результат цих впливів, у легенях немовляти виникає інтерстиціальний фіброз,

гіперплазія гладких м'язів термінальних дихальних шляхів, запальні зміни слизової бронхів і пошкодження миготливого епітелію [3, 4]. Такі морфологічні зміни в легенях хворої дитини можуть зберігатися довгі місяці й роки, зумовлюючи персистуючу бронхообструкцію, стійкі фізикальні зміни в легенях, ураження серця (легенева серце, гіпертрофія правих відділів серця, легенева гіпертензія), відставання у фізичному розвитку [5]. У таких умовах будь-яка інфекція може призвести до декомпенсації, розвитку легенево-серцевої недостатності та смерті дитини. Найбільша кількість дітей з БЛД помирають у перші три місяці життя. За даними різних авторів, летальність цих хворих коливається від 12% до 47% і залежить від тяжкості перебігу БЛД, гестаційного віку, коморбідних станів [1, 3, 9]. Але існують й інші виходи БЛД: одужання або формування хронічних бронхолегеневих захворювань. Одужання у дітей з БЛД зумовлено тим, що, поряд з фіброзно-проліферативними процесами, в легенях у недоношених дітей відбуваються і регенеративні процеси, продовжується їх ріст та розвиток. Це зумовлює поступове збільшення легеневих об'ємів, поліпшення газообміну, зменшення ознак дихальної недостатності [9]. Існують нечисленні роботи, присвячені питанням регресу клінічних симптомів БЛД, хоча знання цих факторів є важливим для прогнозування виходів БЛД, удосконалення програми реабілітації, диспансерного нагляду, запобігання негативним наслідкам, збереження життя і здоров'я цих дітей.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

З метою вивчення факторів регресу клінічних проявів БЛД було проведено спостереження протягом першого року життя за 136 дітьми з БЛД (64 дівчинки та 72 хлопчики), які народилися в гестаційному віці від 25 до 34 тижнів. Всі діти пройшли етапи лікування в пологовому будинку, відділенні інтенсивної терапії та реанімації новонароджених, відділенні патології новонароджених або на другому етапі виходжування недоношених дітей, катамнестичному кабінеті КЗ «Дніпропетровський спеціалізований клінічний медичний центр здоров'я матері та дитини ім. проф. М.Ф. Руднева» ДОР». Діагноз БЛД був поставлений за критеріями Jobe и Vancalagu [6] на основі даних анамнезу, необхідності в додатковому кисні у віці 28 днів життя, даних фізикального обстеження і характерних змін на рентгенограмах органів грудної клітки [2, 5]. Критеріями виключення були наявність вроджених вад розвитку легенів,

кишечнику, головного мозку та серця (окрім відкритої артеріальної протоки та відкритого овального вікна).

У всіх дітей проводили аналіз даних медичної документації (виписки з історії хвороби, амбулаторної карти хворих), материнського анамнезу, аналізу соціальних, медико-біологічних факторів ризику, стану дитини після народження, особливостей перебігу РДС, тривалості і параметрів штучної вентиляції легенів (ШВЛ), ускладнень ШВЛ, застосування медикаментів (препаратів сурфактанту, бронхолітиків, гормонів), оцінювали клінічний стан дитини, перебіг БЛД, моніторували показники частоти серцевих скорочень (ЧСС), частоти дихання (ЧД), насиченість крові киснем (SaO₂) за даними пульсоксиметрії, оцінювали центральну гемодинаміку (ехокардіографія, доплерокардіографія) та дані рентгенологічного обстеження грудної клітки. Всього було проаналізовано 46 факторів. Первинний статистичний матеріал був оброблений методом багатофакторного аналізу (комп'ютерна програма ELEX, 2010).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Діти були розподілені на три групи залежно від гестаційного віку. До першої групи увійшли 48 дітей з гестаційним віком до 28 тижнів, до другої групи - 68 дітей з гестаційним віком 28-32 тижні, у третю - 20 дітей з гестаційним віком понад 32 тижні. У першій групі в 41 (85,4%) дитини був тяжкий перебіг БЛД, а в інших середньо тяжкий. У дітей другої групи в 36 (53%) дітей був тяжкий, у 18 (26,5%) - середньо тяжкий, у 14 (20,5%) - легкий перебіг БЛД. У дітей третьої групи у 3 (15%) був тяжкий, у 9 (45%) - середньо тяжкий, а у 8 (40%) - легкий перебіг БЛД. Таким чином, серед всього контингенту дітей, які спостерігалися, найбільша кількість дітей з тяжким перебігом БЛД була серед дітей першої групи, що пояснюється їх незрілістю та більш частим застосуванням пролонгованої ШВЛ.

До кінця першого року життя загалом у 87 (64%) дітей був констатований регрес клінічних проявів БЛД. Клінічні прояви БЛД у вигляді синдрому бронхіальної обструкції зберігалися в 42 (30,9%) дітей, а 7 (5,1%) дітей померли. Найбільша кількість дітей зі сприятливим виходом БЛД була серед дітей третьої групи (17 дітей, 85%). Серед дітей з гестаційним віком нижче 32 тижнів (друга група) у 45 (66,1%) дітей, а в дітей першої групи з гестаційним віком нижче 28 тижнів тільки в 25 (52,9%) дітей до кінця першого року життя був сприятливий вихід з БЛД.

Аналіз факторів регресу клінічних проявів БЛД у дітей показав, що загальними сприятливими факторами виходу з БЛД були: гестаційний вік більше 28 тижнів ($r = 0,74$), тривалість ШВЛ менше двох тижнів ($r = -0,53$) та «жорсткість» параметрів вентиляції ($r = -0,64$).

Особливий внесок у регрес клінічних проявів БЛД мали такі фактори, як ранній початок ентерального вигодовування ($r = 0,64$) та відсутність його зривів ($r = 0,58$). Харчування відіграє важливу і сприятливу роль у процесі постнатального формування легень, їхнього дозрівання. Загальне недостатнє харчування, і особливо нестача білків, збільшує вразливість недоношеної дитини до оксидант-індукованого пошкодження легень, може пригальмувати синтез ДНК, зростання легень та їх альвеолізацію. Діти з БЛД мають підвищені калорійні потреби, зумовлені незрілістю, необхідністю зростання, підвищеною роботою дихання, високим рівнем метаболізму (додаткові витрати на енергетичне забезпечення запальної реакції тощо). Серед дітей, які спостерігалися в першій групі, найбільш часто (87% випадків) був пізній початок мінімального трофічного харчування, пов'язаний з некротизуючим ентероколітом або низькою толерантністю до ентерального годування, з виникненням синдрому апное або появою ускладненого перебігу захворювання. У другій групі – 18 (26,4%), а в третій – тільки 3 (15%) дітей мали такі проблеми. Тому в першій групі дітей у 3 рази частіше були діти з затримкою постнатального фізичного розвитку, що помірно впливало на формування виходу з БЛД ($r = -0,41$). У постнеонатальному періоді, після виписки дитини з БЛД на амбулаторний етап лікування, прямий вплив на регрес клінічних проявів БЛД мали такі чинники, як грудне вигодовування ($r = 0,54$), застосування неспеціалізованих молочних сумішей ($r = 0,49$), пізнє введення прикормів ($r = 0,46$).

Одним із факторів, що негативно впливав на регрес клінічних проявів БЛД ($r = -0,53$), була відкрита артеріальна протока (ВАП) та легенева гіпертензія ($r = -0,59$). Збереження ВАП невеликих розмірів (клінічно не значущих) у віці одного року частіше зустрічалося в першій групі дітей з тяжким (23%) та середньо-тяжким (15%) перебігом БЛД. У дітей другої групи ВАП визначався у 8% дітей з тяжким перебігом БЛД. У третій групі дітей у віці одного року збереження ВАП не було. В основі негативного впливу ВАП на легеневу тканину лежить значне переваження малого кола кровообігу внаслідок повернення крові до легень повз велике коло

кровообігу, що призводить до інтерстиціального набряку, порушення легеневого кровотоку та затримки нормальної альвеолізації легень [2, 8].

Ще одним з факторів, що негативно впливав на регрес клінічних проявів БЛД, були наявні ураження нервової системи ($r = 0,49$). Такі неврологічні захворювання, як внутрішньошлуночкові крововиливи, перивентрикулярна лейкомаляція, натальна травма шийного відділу спинного мозку призводили до тривалого збереження порушень дихання, викликали падіння сатурації кисню при навантаженні, сприяли рецидивуючим респіраторним симптомам. При експериментальних дослідженнях було доведено, що пошкодження провідних шляхів на рівні шийного відділу спинного мозку плоду в третьому триместрі вагітності призводить до зниження маси легень при народженні, зменшення сумарної дезоксирибонуклеїнової кислоти в дистальному відділі респіраторного тракту й формування бронхолегеневої дисплазії [7].

Вивчення ролі різних видів лікування у регресі клінічних проявів БЛД показало, що найбільший негативний вплив на перебіг БЛД мали "жорсткі" параметри ($r = -0,73$) та тривалість ШВЛ ($r = -0,79$). Терапія препаратами сурфактанта мала незначний вплив на регрес клінічних проявів БЛД у річному віці ($r = 0,32$). Застосування протизапальної інгаляційної терапії на перебіг БЛД мало помірний вплив ($r = 0,47$), що може бути пояснено тим, що у глибоко недоношених дітей з так званою «новою БЛД», затримка альвеолізації легень превалює над запальними процесами [9]. Ще менший вплив ($r = 0,38$) на сприятливий вихід БЛД мало застосування інгаляційних бронхолітиків (вентолін, беродуал). Тривалість протизапальної та бронхолітичної терапії не мала істотного впливу на регрес клінічних проявів БЛД ($r = 0,28$) і не може бути застосована рутинно.

ПІДСУМОК

Проведений аналіз показав, що ряд факторів регресу клінічних проявів БЛД, такі як вигодовування та медикаментозна терапія, є керованими і вимагають диференційованого підходу до їх призначення, залежно від гестаційного віку, тяжкості БЛД, наявності коморбідних захворювань тощо. При призначенні терапії дітям з БЛД треба враховувати форму захворювання («нова» або «класична»), наявність маркерів запального процесу, бронхообструктивного синдрому. Для запобігання прогресування БЛД протягом першого року життя необхідні постійний ЕхоКГ

контроль за станом ВАП та легеневою гіпертензією, лікування неврологічних захворювань. Розробка протоколів ведення і реабілітації дітей з БЛД

як у період новонародженості, так і в постнеонатальний період стає вельми потрібною в сучасних умовах виходжування недоношених дітей.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бронхолегочная дисплазия у детей: клиника, диагностика, исходы / А.С. Панченко, И.Н. Гаймоленко, О.А. Тихоненко [и др.] // Забайкальский мед. вестник. — 2013. — № 1. — С. 175-183.
2. Бронхолегочная дисплазия: неонатальный та постнеонатальный мониторинг: навч. посіб. / Г.С. Сенаторова, О.Л. Логвінова, В.Ф. Лапшин [та ін.] — Київ: Видавець Заславський О.Ю., 2015. — 244 с.
3. Овсяников Д.Ю. Бронхолегочная дисплазия: естественное развитие, исходы и контроль / Д.Ю. Овсяников // Педиатрия. — 2011. — Т. 90, № 1. — С. 141-149.
4. Сенаторова Г.С. Особенности течения БЛД у детей на современном этапе / Г.С. Сенаторова, О.Л. Логвинова // Здоровье ребенка. — 2011. — № 3(30). — С. 55-60.
5. Bowen P. Management of bronchopulmonary dysplasia / P. Bowen, N. Maxwell // Pediatrics Child Health. — 2014. — Vol. 24, N 1. — P. 27-31.
6. Jobe A.H. Bronchopulmonary dysplasia / A.H. Jobe, E. Bancalari // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2001. — Vol. 163, N 7. — P. 1723-1729.
7. Edward E. Penn Medicine News / How to Make a Lung: Cell-Regeneration Molecules Essential Signals for Early Lung Development, Penn Study Finds [Electronic resource] / E. Edward // News Release — 2009. — Retrived from: <http://www.uphs.upenn.edu/news/>
8. Risk factors for pulmonary artery hypertension in preterm infants with moderate or severe bronchopulmonary dysplasia / D.H. Kim, H.S. Kim, C.W. Choi [et al.] // Neonatology. — 2012. — Vol. 101. — P. 40-46.
9. Growth of lung parenchyma in infants and toddlers with chronic lung disease of infancy / J.E. Balinotti, V.C. Chakr, C. Tiller [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2010. — Vol. 181, N 10. — P. 1093-1097.

REFERENCES

1. Panchenko AS, Gaymolenko IN, Tikhonenko OA, et al. [Bronchopulmonary dysplasia in children: clinic, diagnosis, outcomes]. *Zabaykal'skiy meditsinskiy vestnik*. 2013;1:175-83. Russian.
2. Senatorova GS, Logvinova OL, Lapshin VF, et al. [Bronchopulmonary dysplasia, neonatal and postnatal monitoring]. *Navchal'niy posibnik*. Kiev: Vidavets' Zaslavs'kiy Oyu. 2015;244. Ukrainian.
3. Ovsyanikov DYU. [Bronchopulmonary dysplasia: natural development, outcomes and control]. *Pediatriya*. 2011;90(1):141-9. Russian.
4. Senatorova GS, Logvinova OL. [Features of the course of BPD in children at the present stage]. *Zdorov'e rebenka*. 2011;3(30):55-60. Russian.
5. Bowen P, Maxwell N. Management of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics and Child Health*. 2014;24(1):27-31.
6. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(7):1723-9.
7. Edward E. Penn Medicine News / How to Make a Lung: Cell-Regeneration Molecules Essential Signals for Early Lung Development, Penn Study Finds. News Release. 2009. Available from: <http://www.uphs.upenn.edu/news/>
8. Kim DH, Kim HS, Choi CW, et al. Risk factors for pulmonary artery hypertension in preterm infants with moderate or severe bronchopulmonary dysplasia. *Neonatology*. 2012;101:40-6.
9. Balinotti JE, Chakr VC, Tiller C, et al. Growth of lung parenchyma in infants and toddlers with chronic lung disease of infancy. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2010;181(10):1093-7.

