



УДК 616–053.31, 616.24

А. С. Панченко

## НЕКОТОРЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА И МАРКЕРЫ ТЯЖЕСТИ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИИ У ДЕТЕЙ

*Читинская государственная медицинская академия,  
672090, ул. Горького, 39а, тел. 8-(3022)-35-43-24, e-mail: pochta@chitgma.ru, г. Чита*

### Резюме

Респираторные нарушения занимают ведущее место в структуре перинатальной заболеваемости и смертности. Одной из актуальных проблем современной пульмонологии в группе недоношенных детей является бронхолегочная дисплазия. В настоящее время проведено значительное количество исследований по изучению факторов риска и патогенеза развития заболевания, определены различные формы болезни и степень тяжести. Однако остаются нерешенными проблемы оценки значимых факторов риска бронхолегочной дисплазии и предикторы её развития в зависимости от степени тяжести данной патологии.

*Ключевые слова:* новорожденный, бронхолегочная дисплазия.

A. S. Panchenko

## THE MAIN PREDICTORS OF THE SEVERITY OF BRONCHOPULMORY DYSPLASIA

*Chita Medical State Academy, Chita*

### Summary

Respiratory dysfunctions take a leading place in the structure of perinatal morbidity and mortality. Bronchopulmonary dysplasia is one of the issues of nowadays pediatrics and pulmonology in premature newborns. The authors analyzed a considerable number of studies on risk factors and the pathogenesis of the disease, defined its various forms and severity. However, some unsolved problems of assessing significant risk factors for bronchopulmonary dysplasia and predictors of its development, depending on the severity of the disease still remain.

*Key words:* newborn, bronchopulmonary dysplasia.

Бронхолегочная дисплазия (БЛД) формируется, как правило, у недоношенных детей, имеет хроническое течение, занимает ведущее место в структуре заболеваемости и смертности грудных детей и нередко может стать причиной инвалидности и летальности [1, 6, 9, 11, 12]. Проведено значительное количество исследований, в которых определены многочисленные причины развития данного состояния у недоношенных детей [3, 4, 5, 8, 11]. Отмечено, что наиболее значимыми факторами риска, способствующими развитию БЛД являются: хронический гастроэзофагальный рефлекс, гиповитаминозы А и Е, незрелость легкого недоношенного ребенка, токсическое действие кислорода, баротравма легких, инфекция, отек легких, легочная гипертензия, наследственная предрасположенность [2, 8, 9, 10, 11]. Имеются литературные данные, определяющие роль иммунобиохимических маркеров в развитии бронхолегочной дисплазии. Отмечается дисбаланс

в оксидантной и антиоксидантной системе, изменения уровня про- и противовоспалительных цитокинов, показатели иммунного статуса, нейтрофильной эластазы и трансформирующего фактора роста. Таким образом, современные исследователи продолжают изучать и уточнять причины БЛД, однако недостаточно оценены факторы риска и предикторы, которые влияют на степень тяжести течения заболевания.

*Цель работы* – изучить значимые факторы риска и иммунобиохимические маркеры формирования бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей, определяющие тяжесть заболевания.

### Материалы и методы

Исследование проводилось на базе отделения раннего возраста ГУЗ «Краевая детская клиническая больница» г. Читы в период 2009–2013 гг. В основную группу вошёл 121 недоношенный ребенок с клиниче-

ским диагнозом бронхолегочная дисплазия, согласно критериям степени тяжести заболевания новорожденные разделены на 3 подгруппы. В результате дети распределились следующим образом: легкую степень тяжести БЛД имели 14 (11 %) детей, среднюю степень 77 детей (64 %) и тяжелую – 30 (25 %) детей.

Проведен анализ данных материнского анамнеза, особенностей течения беременности и родов, состояния детей после рождения, клинические проявления в неонатальном периоде, результаты инструментальных и лабораторных показателей. Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием компьютерных программ «Statistica 6.0», Microsoft Excel 2010 в соответствии с принципами доказательной медицины (Гланц С., 1998) [7]. Проверку на нормальность распределения статистических показателей проводили путем построения гистограмм в программе «Statistica 6.0», а также с использованием критерия Колмогорова – Смирнова. При соответствии данных нормальному распределению значения количественных признаков представляли в виде  $M \pm SD$ , где  $M$  – среднее значение количественного признака,  $SD$  – стандартное отклонение среднего. Различия между группами выявлялись при помощи критерия  $\chi^2$ , критерия Стьюдента. При ненормальном распределении количественных признаков данные представляли в виде  $Me$  (25–75 перцентили), где  $Me$  – медиана. Использовались методы непараметрической статистики с применением U-критерия Манна – Уитни (сравнение двух независимых переменных). Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Тяжесть бронхолегочной дисплазии наблюдается у детей с малым сроком гестации ( $p=0,02$ ), низкой массой тела при рождении ( $p=0,02$ ) и с длительным стационарным лечением ( $p=0,0004$ ) виду тяжести состояния и глубокой незрелости.

Нами изучена зависимость степени тяжести БЛД у детей от экстрагенитальной и генитальной патологии матерей. Было отмечено, что факторами риска тяжелой степени БЛД в антенатальном периоде являются колпит ( $OR=1,86$ ), гестоз ( $OR=1,21$ ), латентное течение ВПГ 1-го типа ( $OR=1,66$ ), анемия ( $OR=1,24$ ), пиелонефрит ( $OR=2,02$ ), ЗВУР ( $OR=2,33$ ). Данные патологические состояния усугубляют страдание плода, приводят к хронической внутриутробной гипоксии и рождению недоношенного ребенка с низкой и экстремально низкой массой тела при рождении.

При изучении степени тяжести БЛД установлено, что степень определяется степенью тяжести перенесенного РДС ( $p=0,001$ ). Глубоко незрелому ребенку с клиникой тяжелой дыхательной недостаточности проводилась пролонгированная ИВЛ ( $p=0,0002$ ) и длительная оксигенотерапия ( $p=0,01$ ), что способствовало повреждению легочной ткани, с формированием у пациентов в дальнейшем тяжелой БЛД. В раннем неонатальном периоде факторами риска формирования БЛД явились изменения гемодинамики (брадикардия ( $OR=1,86$ ), гиповолемия ( $OR=2,33$ ), приглушение сердечных тонов ( $OR=2,33$ ), синдромы поражения ЦНС (угнетение ( $OR=1,36$ ), судороги ( $OR=2,33$ ), дисфунк-

ция ЖКТ (функциональные нарушения ( $OR=1,86$ ), геморрагические проявления ( $OR=2,80$ )).

В биохимическом анализе крови в группе детей с тяжелой степенью БЛД отмечалось снижение уровня кальция ( $p=0,01$ ), уровень ЩФ ( $p=0,02$ ) повышался, что вероятно, связано с наличием у данной категории развития остеопении недоношенных. У детей с тяжелой степенью БЛД сохранялись метаболические нарушения (гиперкапния ( $p=0,00006$ ), ВЕ ( $p=0,03$ )) респираторного характера, в условиях хронического воспаления в легочной ткани.

У детей с тяжелой степенью заболевания по данным ЭКГ отмечались изменения: нагрузка на левый желудочек ( $OR=1,86$ ), синусовая тахикардия ( $OR=2,00$ ), изменения в миокарде ( $OR=1,60$ ) чаще метаболического и электролитного характера. Сохранение фетальных коммуникаций без гемодинамических проявлений у детей в возрасте 1 месяца подтверждает факт уточненной транзиторной кардиопатии у незрелых детей, статистически значимое ФОО ( $p=0,04$ ,  $OR=1,30$ ) определялся у детей с тяжелой БЛД. Систолическое давление в легочной артерии в среднем при легкой степени составило  $24,4 \pm 8,4$  мм рт. ст., при средней –  $29,4 \pm 9,1$  мм рт. ст., при тяжелой степени –  $30,9 \pm 8,9$  мм рт. ст. ( $p=0,03$ ), у 1/3 детей сохранялась умеренная гипертензия с тяжелой степенью БЛД ( $p=0,01$ ).

Рентгенография органов грудной клетки у детей с клиникой тяжелой степени бронхолегочной дисплазии имела стойкие изменения в легких в виде интерстициального фиброза ( $p=0,003$ ,  $OR=7,00$ ), подвздожия легких в латеральных отделах ( $OR=2,32$ ), обогащение легочного рисунка ( $OR=1,86$ ), неструктурные изменения в корнях.

Стойкие неврологические симптомы у детей с тяжелой степенью БЛД подтверждались данными НГС, сохранялся перивентрикулярный отек ( $p=0,05$ ,  $OR=2,10$ ), кисты ( $p=0,04$ ,  $OR=2,48$ ), ПВЛ ( $p=0,01$ ,  $OR=3,73$ ). Тяжесть бронхолегочной дисплазии у детей в постнеонатальном периоде сочеталась с поражением ЦНС ( $p=0,01$ ,  $OR=1,58$ ), длительной пневмонией ( $p=0,05$ ,  $OR=1,86$ ), некротическим энтероколитом ( $p=0,0009$ ,  $OR=3,03$ ), анемией тяжелой степени ( $p=0,01$ ,  $OR=3,5$ ).

В дальнейшем у детей оценили показатель эластазы нейтрофилов и аутоантител к ней, в зависимости от степени тяжести бронхолегочной дисплазии. В группе детей с легкой степенью бронхолегочной дисплазии уровень эластазы составил  $3,35$  нг/мл, что ниже чем в других сравниваемых группах ( $p=0,01$ ). При нарастании степени тяжести показатель эластазы нейтрофилов увеличивался и отличался от детей с легкой степенью тяжести заболевания ( $p < 0,05$ ). Уровень эластазы нейтрофилов в группе детей с тяжелой степенью БЛД составил  $14,61$  нг/мл ( $p=0,003$ ), что в 4,3 раза выше в сравнении с легкой степенью БЛД и в 1,8 раз выше, чем в группе детей со средней степенью БЛД.

При анализе аутоантител к эластазе у детей с разной степенью тяжести БЛД замечено увеличение титра антител при нарастании степени тяжести данного заболевания ( $p < 0,05$ ). Высокий показатель антител к эластазе отмечен у младенцев, которые имели тяжелую степень бронхолегочной дисплазии, он составил  $5,96$  Е/мл, против  $2,23$  Е/мл у детей с легкой степенью

БЛД, что в 2,6 раз выше ( $p=0,003$ ). При сравнении средней и тяжелой степени также отмечена статистическая разница в сторону тяжелой БЛД ( $p=0,002$ ), показатель увеличен в 2,4 раза. Хочется отметить, что несмотря на данную тенденцию к увеличению показателя антител к эластазе в сыворотки крови у детей с тяжелой степенью БЛД, его уровень (5,96 Е/мл) не превышает допустимую норму (норма антител к эластазе 10 Е/мл).

В дальнейшем оценили уровень иммуноглобулинов в группе детей с БЛД в зависимости от степени тяжести данного состояния. Тяжесть заболевания у детей обусловлена проявлением иммунодефицитного состояния, в виде снижения уровня иммуноглобулинов разных классов. Наиболее высокий уровень IgA отмечен в группе детей с легкой степенью БЛД ( $p=0,04$ ), при нарастании степени тяжести наблюдается уменьшение показателя. Подобная картина отмечена и в отношении IgM и субпопуляций IgG. Уровень IgM у детей тяжелой степенью БЛД в 3 раза ниже, в сравнении группой с легкой степенью заболевания ( $p=0,00004$ ). Концентрация IgG снижается по мере прогрессирования степени тяжести БЛД. Субпопуляции IgG (IgG1 ( $p=0,01$ ) и IgG2 ( $p=0,05$ )) имеют тенденцию к снижению при нарастании степени тяжести заболевания.

На следующем этапе исследования оценили изменения уровня цитокинов у детей с БЛД в зависимости от тяжести данного заболевания и сравнили тяжелую и среднюю степень тяжести. Однако не отметили статистическую разницу в показателях концентрации цитокинов в группах детей, что, вероятно, подтверждает патогенетическую роль цитокинового «шторма» в развитии хронического воспаления в легочной ткани у детей с БЛД независимо от степени тяжести БЛД.

Для формирования модели прогнозирования развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей проведен многофакторный дискриминантный анализ. В качестве группирующей переменной взят прогноз развития тяжести бронхолегочной дисплазии (тяжелая/нетяжелая). В исходную совокупность дискриминантных переменных включены более 30 по-

казателей. Посредством дискриминантного анализа определены четыре переменных: гестационный возраст, уровень нейтрофильной эластазы, IL-10, IgG. Анализ коэффициентов для канонических переменных продемонстрировал, что наибольший относительный вклад в значение группирующих переменных вносят гестационный возраст, уровень эластазы и IgG. Величина F-критерия существенности модели составила 16,6 с уровнем значимости  $p<0,00001$ , что свидетельствует о высокой чувствительности и значимости данной математической модели. В результате в математической модели прогностическими предикторами риска развития тяжелой бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей стали: гестационный возраст ребенка, уровень IgG и IL-10, содержание эластазы нейтрофилов в сыворотки крови.

Таким образом, проведенный анализ клинико-инструментальной и лабораторной картины бронхолегочной дисплазии в зависимости от степени тяжести заболевания показал, что для прогнозирования тяжелой БЛД возможно учитывать ряд значимых факторов риска:

- в антенатальном периоде: маловодие, многоводие, неспецифический кольпит, ХФПН, гестоз, латентное течение ВПГ 1-го типа, гестационную анемию, пиелонефрит, ЗВУР;

- в неонатальном периоде: РДС тяжелой степени, длительную ИВЛ, пролонгированную оксигенотерапию, поражение ЦНС гипоксически-ишемического и геморрагического генеза, НЭК, анемию, пневмонию, а также гиповолемию, приглушение сердечных тонов, гипокальциемию, повышение ЩФ, гиперкапнию, гипоксемию, умеренную легочную гипертензию, изменения в легочной ткани при рентгенографии (интерстициальный фиброз, подвздутие легких в латеральных отделах, обогащение легочного рисунка).

Гестационный возраст ребенка, уровень IgG и IL-10, эластазы нейтрофилов в сыворотки крови явились маркерами тяжелой бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей.

### *Литература*

1. Ахмадеева Э.Н., Кривкина Н.Н., Брюханова О.А. Соматическое здоровье детей на первом году жизни с низкой и экстремально низкой массой тела при рождении, перенесших респираторный дистресс-синдром // Вестник РГМУ. – М., 2008. – № 63 (4). – С. 11-12.
2. Басаргина М.А., Язык Г.В., Давыдова И.В. Диагностика врожденных бронхолегочных заболеваний у детей, перенесших ИВЛ в неонатальном периоде // Практика педиатра. – 2008. – № 3. – С. 62-65.
3. Басаргина М.А., Давыдова И.В., Цыгина Е.Н. и др. Особенности диагностики врожденной патологии органов дыхания у детей с бронхолегочной дисплазией // Российский педиатрический журнал. – 2008. – № 3. – С. 4-7.
4. Богданова А.В., Старевская С.В., Попов С.Д. Хроническая обструктивная болезнь легких у детей // Хроническая обструктивная патология легких у взрослых и детей. – СПб.: СпецЛит. – 2004. – С. 263-285.
5. Богданова А.В., Бойцова Е.В., Старевская С.В. Система оказания помощи детям с бронхолегочной дисплазией на различных этапах ведения больных. – СПб., 2004. – 16 с.
6. Бойцова Е.В. Хронический бронхолит у детей (источки формирования, критерии диагностики, клинико-функциональные и иммунологические особенности): автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – СПб., 2003. – 34 с.
7. Гланц С. Медико-биологическая статистика. – М.: Практика, 1998. – 459 с.
8. Давыдова И.В. Формирование, течение и исходы бронхолегочной дисплазии у детей: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2010. – 48 с.
9. Овсянников Д.Ю. Бронхолегочная дисплазия у детей первых трех лет жизни: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2010. – 48 с.
10. Павленова Е.Б. Обоснование системной профилактики, диагностики и прогнозирования бронхо-

легочной дисплазии у недоношенных детей: автореф. дис. ... д-ра. мед. наук. – М., 2012. – 48 с.

11. Панченко А. С., Гаймоленко И. Н., Тихоненко О. А., Игнатъева А. В. Бронхолегочная дисплазия: клиника, диагностика, исходы // ЭНИ Забайкальский медицинский вестник. – 2013. – № 1. – С. 175-183.

12. Howard J. Reduction in the incidence of chronic lung disease in very low birth weight infants: results of a quality improvement process in a tertiary level neonatal intensive care unit // Pediatrics. – January. – 2009. – Vol. 123 (1). – P. 44-50.

#### Literature

1. Akhmadeeva E. N., Kryvkina N. N., Bryukhanova O. A. Somatic Health of Infants in the First Year of Life Having Low and Extremely Low Birth Weight, Who Suffered from Respiratory Distress Syndrome // Bulletin of RSMU. – 2008. – № 63 (4). – М. – P. 11-12.

2. Basargina M. A., Yatsyk G. V., Davydova I. V. Diagnostics of the Congenital Bronchopulmonary Diseases in Children, who Underwent Artificial Lung Ventilation in Neonatal Period // Pediatric Practice. – 2008. – № 3. – P. 62-63.

3. Basargina M. A., Davydova I. V., Tsygina E. N., et al. Peculiarities of Diagnostics of Congenital Respiratory Abnormalities in Children with Bronchopulmonary Dysplasia // Russian Journal of Pediatrics. – 2008. – № 3. – P. 4-7.

4. Bogdanova A. V., Starevskaya S. V., Popov S. D. Chronic Obstructive Lung Disease in Children // Chronic Obstructive Lung Disease in Adults and Children. – SPb.: Special Literature, 2004. – P. 263-285.

5. Bogdanova A. V., Boitsova E. V., Starevskaya S. V. Healthcare System for Management of Bronchopulmonary Dysplasia in Children at Various Stages. – SPb., 2004. – P. 16.

6. Boitsova E. V. Chronic Bronchiolitis in Children (Origins of the Formation, Diagnostics Criteria, Clinical

and Functional and Immunological Peculiarities) // Abstract of the Thesis. – SPb., 2003. – P. 34.

7. Glants S. Medicobiologic Statistics. – М.: Praktika. – 1998. – P. 459.

8. Davydova I. V. Formation, Development and Outcome of the Bronchopulmonary Dysplasia in Children // Abstract of the Thesis. – М., 2010. – P. 48.

9. Ovsyanikov D. Yu. Brochopulmonary Dysplasia in Children in the First Three Years of Child's Life // Abstract of the Thesis. – М., 2010. – P. 48.

10. Pavlenova E. B. Justification of the Universal Prophylaxis System, Diagnostics, Prediction of Bronchopulmonary Disease in Premature Infants // Abstract of the Thesis. – М., 2012. – P. 48.

11. Panchenko A. S., Gaimolenko I. N., Tikhonenko O. A., Ignatieva A. V. Bronchopulmonary dysplasia: clinical features, diagnostics and outcomes // ENI Zabai-kalsky Medical Bulletin. – 2013. – № 1. – P. 175-183.

12. Howard J. Reduction in the incidence of chronic lung disease in very low birth weight infants: results of a quality improvement process in a tertiary level neonatal intensive care unit // Pediatrics. – January 2009. – Vol. 123 (1). – P. 44-50.

**Координаты для связи с авторами:** Панченко Александра Сергеевна – канд. мед. наук, доцент, зав. кафедрой пропедевтики детских болезней ЧГМА, тел. раб. 8-(3022)-35-43-24, тел. сот. +7-924-473-80-87, факс 8-(3022)-32-30-58, e-mail: sashawomen@mail.ru.



УДК 616-0567-053.2/5

Т. В. Чепель

## НАСЛЕДСТВЕННАЯ ПАТОЛОГИЯ КАК ФАКТОР РИСКА ТЯЖЕЛЫХ НАРУШЕНИЙ СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ И ИНВАЛИДНОСТИ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

Дальневосточный государственный медицинский университет,  
680000, ул. Муравьева-Амурского, 35, тел. 8-(4212)-70-35-59, г. Хабаровск

### Резюме

Проведен ретроспективный анализ данных наследственного анамнеза у 1439 детей-инвалидов. Наиболее высокий риск инвалидизации в детском возрасте наблюдается при наследственной отягощенности по болезням органов слуха, первично хронической соматической патологии и психических заболеваниях. Полученные данные рекомендуется использовать на этапе планирования семьи и целенаправленного динамического наблюдения за состоянием здоровья уже родившегося ребенка.

**Ключевые слова:** наследственность, патология, инвалидность, дети.