**УДК: 616.233/.24-007.17-036-07**

**Сенаторова Г.С., Логвінова О.Л.**

**Харківський національний медичний університет**

**Ранні маркери формування бронхолегеневої дисплазії в неонатальному періоді**

*Ключові слова:* новонароджені, бронхолегенева дисплазія, маркери формування

Викладені сучасні погляди на епідеміологію, етіологію бронхолегеневої дисплазії, принципи попередження формування захворіння та критерії ранньої діагностики запропоновані світовими респіраторними суспільствами. Інформативними ранніми клінічними маркерами формування бронхолегеневої дисплазії можна вважати комбінацію наступних ознак: киснезалежність (SatO2≤88% при переведені на тригерні режими, або NSPAP, або при відлучені від кисню), крепітація над всією поверхнею легень (тривала, дифузна, змінює інтенсивність на протязі доби), маса тіла при народжені < 1000 г., втяжіння податливих місць грудної клітки ригідність грудної клітки, добова прибавка в Мт < 15 г/добу, тахіпное > 60 за хв., приступи бронхіальної обструкції. За допомогою багатофакторного регресійного аналізу розроблений тест клінічного визначення формування БЛД у новонародженого, який підвищить чутливість та специфічність визначення бронхолегеневої дисплазії. Тест клінічного визначення формування БЛД у новонародженого рекомендований для використовувати

в умовах неонатального стаціонару та перинатальних центрів.

*Ключевые слова:* новорожденные, бронхолегочная дисплазия, маркеры формирования
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 ( SatO2 ≤ 88 % при переводе на триггерные режимы, или NSPAP, или при отлучении от кислорода), крепитация над всей поверхностью легких (длительная, диффузная, которая меняет интенсивность в течение суток) , масса тела при рождении <1000 г. , втяжение податливых мест грудной клетки ригидность грудной клетки , суточная прибавка в Мт < 15 г / сут , тахипноэ > 60 в мин., приступы бронхиальной обструкции. С помощью многофакторного регрессионного анализа разработан тест клинического определения формирования БЛД у новорожденного, который повысит чувствительность и специфичность определения бронхолегочной дисплазии. Тест клинического определения формирования БЛД у новорожденного рекомендовано использовать в условиях неонатального стационара и перинатальных центров.

*Keywords:* newborn, bronchopulmonary dysplasia, markers of formation
The modern views on the epidemiology, ethology 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 (SatO2 ≤ 88 % when translated into trigger mode, or NSPAP, 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 / day, 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 the clinical definition of BPD formation in the newborn is recommended for use in a neonatal hospital and perinatal centres.

Проблема формування бронхолегеневої дисплазії (БЛД) у недоношених немовлят зберігає свою актуальність. За даними United States National Institute of Child Health Development (2011) у новонароджених з масою тіла ≤ 750 г БЛД розвивається в 90-100% випадках, при Мт при народжені 750-999 г – в 70%, 1000-1249 г – 30-60%, 1250-1499 г – 10%, 1500- 2499 г – 6-10%, і у 0,05% дітей з масою тіла ≥2500 г формується бронхолегенева дисплазія [4,10,11]. Особливості позаутробного життя недоношеного, вентилятор-асоційоване ураження легень, відносно низька температура у дихальних шляхах, гіпоксія, ацидоз, в деякий випадках – гіперкапнія та гіпоглікемія травмують, викликають запалення та пригнічують правильний хід активації ростових факторів та росту альвеол та легеневих судин [6,7,12]. Катамнестичні дані спостереження за недоношеними з бронхолегеневою дисплазію свідчать про незадовільний стан соматичного та психічного розвитку дітей у старшому віці. За даними European Respiratory Society (2009) діти з БЛД в 2,6 рази мають вищій ризик дихальної недостатності, яка потребує штучної вентиляції легень[4]. Дослідження *NICHD*, США (2009) свідчать про більш часті імунодефицитних порушень у дітей із БЛД, та велику ймовірність захворювань серцево-судинні системи та цукровий діабет під час дорослого життя [15,16].

Від правильного ведення постконцентуального етапу виходжування залежить попередження розвитку БЛД. Сучасна діагностика у неонатальний пульмонології направленні на виявлення ранніх маркерів формування бронхолегеневої дисплазії. Ведуться дослідження в напрямку зниження частоти передчасного народжування дітей, попередження розвитку бронхолегеневої дисплазії та ведення недоношених дітей [9,10,13]. Водночас, проблема спостереження за дітьми з БЛД залишається вельми актуальною як у світі так і в Україні.

В Україні досліджень щодо бронхолегеневої дисплазії вкрай мало, а систематизований підхід та стандарти профілактики і лікування відсутні, що значно впливає на частоту і тяжкість сформованої БЛД та наслідки захворювання у дорослому віці. Критерії ранньої діагностики та профілактики формування БЛД, визначені робочими групами суспільств Америки, Європи, Росії: American Lung Association *(ALA)*, American Thoracic Society *(ATS)*, European Respiratory Society *(ERS)*, Респіраторного російського суспільства *(РРС))* показали високу ефективність [2,4,5]. Водночас методики спостереження недостатньо адаптовані під Національну систему медичного спостереження та широко дискутуються як неонатологами так і пульмонологами. Труднощі діагностики формування БЛД полягають у  важкості відокремлення специфічних симптомів у новонароджених від ознак асоційованої патології. Зберігається ризик суб’єктивності оцінювання комплексу симптомів хронічної дихальної недостатності та несвоєчасності діагностики захворювання у неонатальних стаціонарах.

**Мета дослідження:** удосконалення діагностики бронхолегеневої дисплазії шляхом визначення маркерів розвитку БЛД та розробки алгоритму ранньої діагностики формування захворіння на неонатальному етапі.

**Матеріал і методи.** За період 2009-2013 проаналізовані анамнестичні, клінічні та інструментальні дані 66 киснезалежних новонароджених, віком 10-14 діб, які мали респіраторний дистрес синдром в ранньому неонатальному періоді роки. Із всієї когорти обстежених 36 дітей (54,5+6,2%) сформувало бронхолегеневу дисплазію (основна група), у 30 новонароджених (45,5+6,2%) БЛД не розвилась (група порівняння).

На першому етапі методом параметричної статистики та регресійного аналізу визначені ранні маркери формування БЛД. Маркери розподілені за ступенем внеску кожного та розроблений тест клінічного визначення формування БЛД у новонародженого ≥ 10 доби життя. На другому етапі проаналізовані та доведена ступень внеску інструментальних і біохімічних маркерів в діагностику формування БЛД. Сатурація кисню (SatO2) визначалась за допомогою пульсоксиметрії, концентрації вуглекислоти у видихаємому повітрі (PetCO2)з використанням адаптеру (апарат «ЮТАСОКСИ-201»). Статистична обробка даних проведена програмою «Statistica-6».

**Результати та їх обговорення:** обстежені, які сформували бронхолегеневу дисплазію народжувались у 28,96+1,96 тижнів гестації, в групі порівняння гестаційний вік був 30,91+2,63 тижнів, що достовірно не відрізнялось (р=0,098). Також не виявлено різниці між групами в маса тіла при народжені (основна група – 1038,13+48,66 г.; група порівняння – 1109,26+69,9 г.; р=0,658). Анамнестичні, клінічні та рентгенологічні критерії щодо формування БЛД у киснезалежних новонароджених 10-14 діб життя, які мали респіраторний дистрес синдром в анамнезі представлені в таблиці 1.

Таблиця 1.

Анамнестичні, клінічні та рентгенологічні критерії щодо формування бронхолегеневої дисплазії у киснезалежних новонароджених 10-14 діб життя, які мали респіраторний дистрес синдром в анамнезі (n=66)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Критерії** | **Основна** **група****(n=36)** | **Група порівняння****(n=30)** | **р** |
| Абс. | % | Абс. | % |
| Анамнестичні дані | Наявність внутрішньочерепних нетравматичних крововиливів | 7 | 19,4+6,7 | 5 | 16,7+6,9 | 0,77 |
| Діаметр артеріальної протоки ≥1,5 мм/кг при Мт <1500 г., і ≥ 1,4 мм/кг при Мт ≥1500 г. | 5 | 13,9+5,8 | 1 | 3,3+3,3 | <0,05 |
| Наявність 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 сурфактанту 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 |
| Клінічні дані | Киснезалежність (SatO2≤88% при переведені на тригерні режими, або NSPAP, або при відлучені від кисню) | 36 | 100 | 2 | 6,7+6,7 | <0,001 |
| Втяжіння податливих 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 |
| Тахіпное > 60 за хв. | 25 | 69,4+7,8 | 12 | 40+9,0 | <0,05 |
| Апное більше 20 сек  | 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 на протязі доби) | 32 | 88,9+5,3 | 2 | 6,7+6,7 | <0,001 |
| Рентгенологічні дані | 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 ленто-подібні ущільнення | 1 | 2,8+2,7 | - | - | 0,37 |

Дані анамнезу достовірно в групах не відрізнялась наявність пневмонії (р<0,001), материнсько-плодової інфекції (р<0,01) та гемодінамічно значущої артеріальної протоки (діаметр артеріальної протоки ≥1,5 мм/кг при масі тіла <1500 г., і ≥ 1,4 мм/кг при Мт ≥1500 г.) (р<0,05). Середня SatO2 без дотації кисню в основній групі складала 74,6+1,65%, в групі порівняння була достовірно вища – 89,5+0,31% (р<0,001). Достовірно вищою була концентрація РеtСО2 у повітрі що видихається в групі дітей, які сформували бронхолегеневу дисплазію (основна група РеtСО2 –4,93+0,046%; група порівняння – 3,89+0,16%; р<0,05). Серед клінічних даних, для дітей основної групи, були характерні киснезалежність, втяжіння податливих місць і ригідність грудної клітки, наявність синдрому бронхіальної обструкції та крепітація (р<0,001). Значна різниця виявлена в динаміки добової прибавці маси тіла (основна група – 8,86+0,99 г/добу; група порівняння – 27,1+1,13 г/добу; р<0,001). За даними рентгенографії достовірно частіше виявлялась матове скло, або мозаїка легеневого рисунку, а також дрібнокистознеі просвітлення (р<0,05).

За допомого результатів багатофакторного дискримінантного аналізу клінічних даних 66 новонароджених була виявлена комбінація ранніх маркерів формування БЛД у новонародженого ≥ 10 діб життя (табл. 2.).

Таблиця 2.

Інформативні ранніх маркерів формування БЛД за дискримінантного аналізу (Уілкса лямбда: 0,053; F- викл. – 1,55; р<0,0000)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Лямбда Уілкса | F- виключення | р |
| Киснезалежність (SatO2≤88% при переведені на тригерні режими, або NSPAP, або при відлучені від кисню)  | 0,114 | 62,74 | <0,0000 |
| Крепітація над всією поверхнею легень (тривала, дифузна, змінює інтенсивність на протязі доби) | 0,98 | 3,4 | <0,001 |
| Маса тіла при народжені < 1000 гр  | 0,87 | 5,1 | <0,001 |
| Втяжіння податливих місць грудної клітки  | 0,068 | 1,58 | <0,05 |
| Ригідність грудної клітки | 0,059 | 1,59 | >0,05 |
| Добова прибавка в Мт < 15 г/добу | 0,064 | 11,56 | >0,01 |
| Тахіпное > 60 за хв. | 0,071 | 1,57 | <0,05 |
| Приступи бронхіальної обструкції | 0,58 | 5,14 | >0,05 |

За результатами визначення інформативні ранніх маркерів формування БЛД розроблений тест клінічного визначення формування БЛД з 10 доби життя, який критеріально відповідає принципу визначення формування БЛД за рекомендаціями РРС та 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 БЛД

Таблиця 3.

Тест клінічного визначення формування БЛД

у новонародженого ≥ 10 доби життя

|  |  |
| --- | --- |
| **Критерії**  | **Бали** |
| **Основні**  | **Киснезалежність (SatO2**≤**88% при переведені на тригерні режими, або NSPAP, або при відлучені від кисню)**  | **-3** |
| **Крепітація над всією поверхнею легень (тривала, дифузна, змінює інтенсивність на протязі доби)** | **-3** |
| **Маса тіла при народжені < 1000 гр**  | **-3** |
| Додаткові | Втяжіння податливих місць грудної клітки  | -1 |
| Ригідність грудної клітки | -1 |
| Добова прибавка в Мт < 15 г/добу | -1 |
| Тахіпное > 60 за хв. | -1 |
| Приступи бронхіальної обструкції | -1 |
| Загальна сума балів |  |

Надійність та обґрунтованість тесту клінічного визначення формування БЛД з 10 доби життя нами були проведені тести на чутливість і специфічність методу.

*Чутливість методу = (А/А+С) \*100% = (34/4+ 34) \*100% = 89,4%*

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

**А+С** – дійсна кількість дітей з бронхолегеневою дисплазією.

*Специфічність методу = (В/B+D) \*100% = (19/1+19) \*100% = 95%*

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

***B+D*** *–* дійсна кількість дітей, які не сформували БЛД.

*Індекс концентрації = (А/А+С) / (В/B+D)= 0,94*

Таким чином, виявлено високу чутливість та ефективність тесту клінічного визначення формування БЛД у новонародженого ≥ 10 доби життя, що є важливим для впровадження у практику. Виявлена висока здатність до згущення фактичних хворих на бронхолегеневу дисплазію, що доведено високим індексом концентрації.

**Висновки:**

1. Інформативними ранніми клінічними маркерами формування бронхолегеневої дисплазії можна вважати комбінацію наступних ознак: киснезалежність (SatO2≤88% при переведені на тригерні режими, або NSPAP, або при відлучені від кисню), крепітація над всією поверхнею легень (тривала, дифузна, змінює інтенсивність на протязі доби), маса тіла при народжені < 1000 г., втяжіння податливих місць грудної клітки ригідність грудної клітки, добова прибавка в Мт < 15 г/добу, тахіпное > 60 за хв., приступи бронхіальної обструкції.
2. В умовах неонатального стаціонару, перинатальних центрів рекомендовано використовувати тесту клінічного визначення формування БЛД у новонародженого, що підвищить чутливість та специфічність визначення бронхолегеневої дисплазії.

**Література**

1. Володин Н.Н. Протокол ведения недоношенных детей с гемодинамически значимым функционирующим артериальным протоком. – М.:МДВ, 2010. – 28 с.
2. Наказ МОЗ України від 29.08.2006**.** № 584 **«Про затвердження протоколу** медичного догляду за новонародженою дитиною з малою масою тіла при народженні**»**
3. Наказ МОЗ України від 21.08.2008, №484 «Надання допомоги новонародженим з дихальними розладами»
4. Овсянніков Д.Ю. Система оказания медицинской помощи детям, страдающим бронхолегочной дисплазией. – М.:МДВ, 2010. – 151с.
5. 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.
6. Batton B. [Use of antihypotensive therapies in extremely preterm infants](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23650301) / B. Batton, L. Li, N.S. Newman [et al.] // Pediatrics. – 2013. – Vol. 131(6). – P. 1865-1873.
7. 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.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21150694) / C Bose, M.Laughon, E.N. Allred // Pediatr Res.– 2011. – Vol. 69(4). – P. 347-353.
8. Cohen-Wolkowiez M. Safety and effectiveness of meropenem in infants with suspected or complicated intra-abdominal infections / M.Cohen-Wolkowiez, B.Poindexter, M.Bidegain [et al.] // Clin Infect Dis. – 2012. – Vol. 55(11). – P. 1495-1502.
9. Hill K.D. [Sildenafil Exposure and Hemodynamic Effect After Stage II Single-Ventricle Surgery.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23823195)/ K.D. Hill, R.D. Tunks, P.C .Barker [et al.] // Pediatr Crit Care Med. – 2013. – Vol. 14(6). – P. 593-600.
10. Laughon M.M. [Prediction of bronchopulmonary dysplasia by postnatal age in extremely premature infants](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21471086) / M.M. Laughon, J.C. Langer, C.L. Bose // Am J Respir Crit Care Med. – 2011. – Vol. 183(12). – P. 1715-1722.
11. Laughon M.M. [Prediction of bronchopulmonary dysplasia by postnatal age in extremely premature infants](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21471086) / M.M. Laughon, J.C. Langer, C.L. Bose // Am J Respir Crit Care Med. – 2011. – Vol. 183(12). – P. 1715-1722.
12. Laughon M.M. [Prevention of bronchopulmonary dysplasia](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19736053) / M.M.Laughon, P.B. Smith, C. Bose // Semin Fetal Neonatal Med. – 2009. – Vol. 14(6). – P. 374-382.
13. Massie S.E. [Development of a proxy-reported pulmonary outcome scale for preterm infants with bronchopulmonary dysplasia](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21791099) [електронний ресурс] / 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>
14. Smith P.B. Approach to infants born at 22 to 24 weeks' gestation: relationship to outcomes of more-mature infants / P.B.Smith, N. Ambalavanan, L.Li [et al.] // Pediatrics. – 2012. – Vol. 129(6). – P. 1508-1516.
15. Trembath A. [Comparative Effectiveness of 3 Surfactant Preparations in Premature Infants](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23769501) [електронний ресурс] / A.Trembath, C.P. Hornik, R. Clark [et al.] // J Pediatr. – 2013. Електронний ресурс. Режим доступу: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23769501
16. Trembath A. [Predictors of bronchopulmonary dysplasia](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22954271) / A. Trembath, M.M. Laughon // Clin Perinatol. – 2012. – Vol. 39(3). – P. 585-601.