

Н.П. Рябчикова¹, Р.Т. Абдуллаев¹, В.М. Делягин¹, Т.Ю. Беляева², Н.В. Злыгарева²

ВЫЖИВАЕМОСТЬ ДЕТЕЙ С ТЯЖЕЛОЙ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ

¹ Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии Росздрава,

² Городская детская клиническая больница св. Владимира, Москва

Обследовали 35 новорожденных детей с бронхолегочной дисплазией (БЛД). 31 пациент имел пороки развития (изолированные – у 18, комбинированные – у 13). В зависимости от концентрации O_2 (FiO_2) во вдыхаемой смеси пациенты распределены на 2 группы: 1-я – 17 пациентов с $FiO_2 = 60–79\%$, 2-я – 18 пациентов с $FiO_2 = 80–100\%$. Концентрация кислорода во вдыхаемой газовой смеси не зависела от пола, гестационного возраста, массы тела при рождении, наличия или отсутствия порока развития. Летальность в 1-й группе составила 52,94%, во 2-й – 88,89% ($p=0,0077$). В 1-й группе выживаемость составила $0,53 \pm 0,12$ мес при медиане наблюдения 65,4 мес (диапазон 10,2–86,88 мес), медиана выживаемости в 1-й группе – 2,52 мес (диапазон 0,72–8,64 мес). Выживаемость во 2-й группе была существенно ниже ($p=0,0256$): $0,11 \pm 0,07$ мес, при медиане наблюдения 40,8 мес (диапазон 0,36–56,88 мес). Медиана выживаемости во 2-й группе составила 4,08 мес (диапазон 0,03–16,68 мес).

Authors examined 35 patients with bronchopulmonary dysplasia (BPD). 31 patients had congenital malformations isolated in 18 patients and combined in 13 cases. Patients were divided on 2 groups in dependence on O_2 concentration in inhaled air (FiO_2). In 1st group (17 children) FiO_2 was 60–79% and in 2nd group (18 patients) FiO_2 was 80–100%. O_2 concentration in inhaled air was not depend on gender, on term of gestation, on body weight on moment of birth and on presence or absence of congenital malformation. Mortality rate was 52,94% in 1st group and 88,89% in 2nd group ($p = 0,0077$). Survival rate was $53 \pm 0,12$ in 1st group in average follow up duration 65,4 months (10,2–86–88 months). Median of survival in 1st group was 2,52 months (0,72–8,64 months). Survival rate in 2nd group was significantly less than in 1st group ($p=0,0256$): $0,11 \pm 0,07$ months in average follow up duration 40,8 months (0,36–56,88 months). Median of survival in 2nd group was 4,08 months (0,03–16,68 months).

Бронхолегочная дисплазия (БЛД) – хроническое заболевание легких у новорожденных с респираторным дистресс-синдромом (РДС) [1]. В качестве причинных факторов называют недоношенность и массу тела при рождении менее 1000 г, высокую концентрацию кислорода во вдыхаемой смеси, длительную искусственную вентиляцию легких (ИВЛ), врожденные пороки сердца и др. Одним из ведущих условий развития БЛД называют токсическое действие избытка кислорода во вдыхаемой смеси [2]. Однако в литературе представлено недостаточно доказательных исследований по соотношению концентрации кислорода во вдыхаемой смеси с другими патогенетическими факторами, а также по определению порогового

значения концентрации кислорода на показатели выживаемости при БЛД.

Цель исследования изучить влияние высоких концентраций кислорода в дыхательной смеси при проведении ИВЛ на выживаемость детей с тяжелой степенью БЛД.

Материалы и методы исследования

В исследование были включены 35 новорожденных с БЛД (17 мальчиков и 18 девочек), гестационного возраста 28–40 нед и массой тела при рождении 1100–3900 г. Всем пациентам проводили ИВЛ дыхательными смесями с концентрацией кислорода (FiO_2) выше 60%, под положительным давлением на вдохе 20–30 см водн. ст. Большая

часть детей находились на аппаратном дыхании с первых суток жизни: 25 пациентов, из них с первых часов – 9. Длительность ИВЛ варьировала от 10 до 86 дней.

Был собран тщательный анамнез, включающий следующие данные: течение беременности, заболевания матери до и во время беременности, течение родов, масса тела при рождении, гестационный возраст, оценка по шкале Апгар. Оценивали клинический статус при рождении: наличие РДС, аспирации, задержки внутриутробного развития, врожденных пороков развития различных органов. Диагноз БЛД устанавливали согласно критериям A. Jobe et al. [3], E. Bancalari et al. [4], принятыми Национальным институтом здоровья США (табл. 1). На основании указанных критериев у всех 35 пациентов, вошедших в наше исследование, наблюдалась тяжелая степень БЛД.

31 пациент имел пороки развития. Изолированные пороки были у 18 новорожденных. У 12 детей диагностированы пороки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), у 2 – ЦНС, у 2 – почек, у одного – сердечно-сосудистой системы и у одного – легких. У 13 детей были комбинированные пороки развития. В подавляющем большинстве случаев (12 детей) наблюдалось сочетание пороков ЖКТ с иными аномалиями развития. Так, у 3 эти пороки сочетались с пороками сердца, у 5 – с пороками легких, у 2 – с аномалиями почек, у одного – с пороками сердца и почек. У 2 детей было сочетание пороков ЦНС и легких.

Всем 35 пациентам проводили ИВЛ с FiO_2 от 60% до 100%. В зависимости от концентрации O_2 во вдыхаемой смеси пациенты были распределены на 2 группы. В 1-ю группу вошли 17 пациентов с $\text{FiO}_2=60-79\%$, во 2-ю – 18 пациентов с $\text{FiO}_2=80-100\%$.

Обработку полученных данных проводили с помощью статистического пакета прикладных программ STATISTICA 6.0 (StatSoft, USA). Статистические различия сравниваемых параметров оценивали методом χ^2 -Пирсона. Различия считали статистически значимыми при $p<0,05$. Вероятностные кривые общей выживаемости (overall survival – OS) пациентов строили по методу Каплан–Майера. Общую выживаемость определяли как время от рождения до смерти пациента или до даты последнего наблюдения выживших больных. За цензурированные наблюдения брали даты последних наблюдений выживших больных. Потерь в наблюдении не было. Медиану наблюдения рассчитывали, как медиану наблюдения выживших больных. Медиану выживаемости определяли как значение кривой Каплан–Майера, разделяющей количество умерших больных поровну. Различия между кривыми выживаемости определяли, используя log-rang тест, и считали их статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты

Перед вычислением летальности и выживаемости мы определили, что концентрация кислорода в подаваемой смеси не зависела от массы тела при рождении, срока гестации, пола, наличия или отсутствия пороков развития, наличия или отсутствия хотя бы одного порока развития, наличия или отсутствия комбинированного порока (табл. 2). То есть концентрация кислорода во вдыхаемой газовой смеси оказалась независимым фактором, что позволило перейти к выяснению влияния этого фактора на выживаемость детей с БЛД.

Из 35 детей с тяжелой БЛД, включенных в исследование, умерли 24. Таким образом, общая летальность составила 68,57%.

Таблица 1

Диагностические критерии БЛД*

Тяжесть БЛД	Гестационный возраст	
	<32 недели	>32 недели
Время оценки	На 36-й неделе скорректированного ГВ или при выписке + терапия $\text{O}_2>21\%$ в течение 28 дней**	От 28-го дня по 56-й день постнатального возраста или при выписке + терапия $\text{O}_2>21\%$ в течение 28 дней**
Легкая БЛД	Потребность в кислородной палатке на 36-й неделе скорректированного ГВ или при выписке	Потребность в кислородной палатке на 56-й день постнатального возраста или при выписке
Средней тяжести БЛД	Потребность в <30% кислороде на 36-й неделе скорректированного ГВ или при выписке	Потребность в <30% кислороде на 56-й день постнатального возраста или при выписке
Тяжелая БЛД	Потребность в >30% кислороде и/или в вентиляции под положительным давлением на 36-й неделе скорректированного ГВ или при выписке	Потребность в >30% кислороде и/или в вентиляции под положительным давлением на 56-й день постнатального возраста или при выписке

* по данным [3, 4]; ** терапия >21% кислородом более 12 ч в день, ГВ – гестационный возраст.

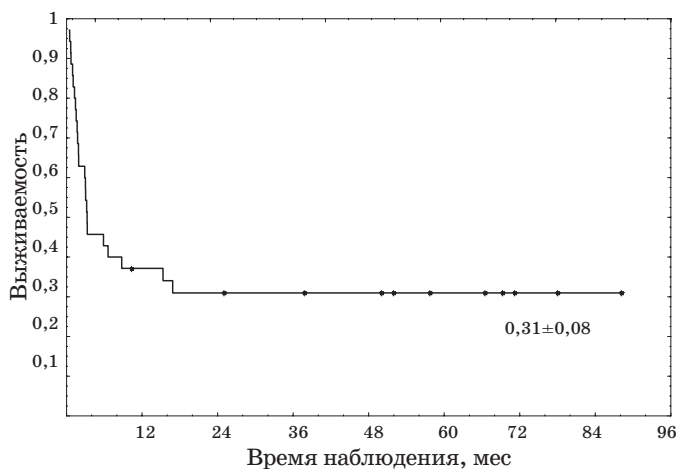


Рис. 1. Общая выживаемость детей с тяжелой БЛД.

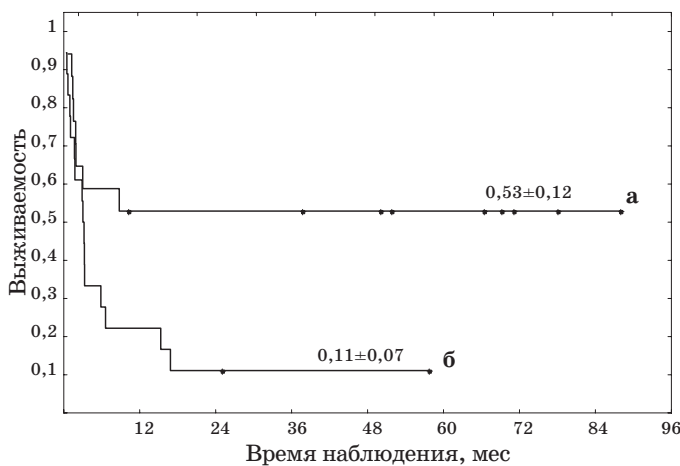


Рис. 2. Выживаемость детей с тяжелой БЛД в зависимости от концентрации кислорода в дыхательной смеси при ИВЛ.

Общая выживаемость больных БЛД составила $0,31 \pm 0,08$ мес (рис. 1) при медиане наблюдения 56,8 мес (диапазон от 0,36 до 86,88 мес). Медиана выживаемости составила 3,65 мес.

Летальность в 1-й группе составила 52,94% (умерло 8, живы 9), во 2-й – 88,89% (умерли 16, живы 2). Различия в летальности между двумя группами были статистически значимы ($p=0,0077$).

Для 1-й группы выживаемость составила $0,53 \pm 0,12$ мес ($n=17$) при медиане наблюдения

65,4 мес (диапазон от 10,2 до 86,88 мес). Медиана выживаемости в 1-й группе составила 2,52 мес (диапазон от 0,72 до 8,64 мес). Для 2-й группы выживаемость была $0,11 \pm 0,07$ мес ($n=18$) при медиане наблюдения 40,8 мес (диапазон от 0,36 до 56,88 мес). Медиана выживаемости для 2-й группы составила 4,08 мес (диапазон от 0,03 до 16,68 мес). Сравнив выживаемость в зависимости от содержания кислорода в дыхательной смеси между двумя группами с помощью log-rank теста, мы получили статистически значимое различие: $p=0,0256$ (рис. 2).

Обсуждение

БЛД впервые описана в 1967 г. С той поры БЛД стала едва ли не самым частым хроническим заболеванием легких у детей раннего возраста. Среди выживших новорожденных с массой тела при рождении <1500 г и ИВЛ БЛД развивается у 15–50%.

Среди факторов, способствующих развитию БЛД, можно выделить неуправляемые и управляемые. К неуправляемым относятся низкая масса тела при рождении, наличие пороков сердца и легких, атопия в семейном анамнезе и некоторые другие. К управляемым факторам прежде всего относятся режим ИВЛ и концентрация кислорода в ингалируемой смеси. С одной стороны, при дыхательной недостаточности у маловесных новорожденных и недоношенных возникает необходимость в ИВЛ с повышенным содержанием кислорода в дыхательной смеси. С другой стороны, эти же факторы могут способствовать развитию БЛД и усугублять ее течение [5, 6]. БЛД рассматривают как тяжелое хроническое, но потенциально обратимое заболевание легких у новорожденных [7]. В связи с этим кажется весьма перспективным определение пороговых значений концентраций кислорода в ингалируемой смеси, превышение которых нивелирует его терапевтический эффект. Как выяснилось, дети, получавшие кислород в различной концентрации, равномерно распределились вне зависимости от пола, массы тела при рождении, наличия или отсутствия порока развития. Таким образом, концентрация кислорода не зависела от указанных факторов и оказалась регулируемым фактором, существенно сказывающимся

Таблица 2

Клиническая характеристика наблюдаемых больных

Группы обследованных детей	n	Масса тела при рождении, г		Сроки гестации, нед		Пол		Пороки		Комбинированные пороки	
		<2500	>2500	<34	>34	мальчики	девочки	да	нет	да	нет*
1-я	17	10	7	5	12	8	9	16	1	7	9
2-я	18	11	7	8	10	9	9	15	3	6	9
p		0,89		0,36		0,86		–		0,63	

* Наличие изолированных пороков.

на выживании детей с БДЛ. При одних и тех же условиях выживаемость детей, получавших ингаляции кислорода в концентрации 60–79%, оказалась достоверно выше, чем при концентрации кислорода в ингалируемой смеси 80% и выше.

Показано, что ингаляция высоких концентраций кислорода вызывает гибель альвеолярного эндотелия и эндотелия альвеолярных капилляров, что создает условия для капиллярной дисплазии,

подавления альвеоляризации, фиброза и легочной гипертензии [8–10].

Заключение

Таким образом, у детей с тяжелой БЛД и сопутствующими пороками развития 79% концентрация кислорода в ингалируемой газовой смеси является пороговой, после которой выживаемость пациентов резко снижается.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Rajah P, Banerjee B.* Bronchopulmonary dysplasia. Medicine, Last Updated 9 June 2006. <http://www.emedicine.com/radio/topic120.htm>.

2. *Овсянников Д.Ю., Петрук Н.И., Кузьменко Л.Г.* Бронхолегочная дисплазия у детей. Педиатрия. 2004; 1: 91–94.

3. *Jobe A, Bancalari E.* Bronchopulmonary Dysplasia. Am. J. Respir. Crit. Care Medicine. 2001; 163(7): 1723–1729.

4. *Bancalari E, Claure N, Sosenko I.* Bronchopulmonary dysplasia: changes in pathogenesis, epidemiology and definition. Semin. Neonatology, 2003; 8(1): 63–71.

5. *Thomas W, Speer C.* Bronchopulmonale Dysplasie. Fruehgeborener Epidemiologie, Pathogenese und Therapie. Monatsschrift Kinderheilkunde, 2005; 153: 211–219.

6. *Cunha G, Mezzacappe-Filho F, Ribeiro J.* Risk Factors for

Bronchopulmonary Dysplasia in very Low Birth Weight Newborns Treated with Mechanical Ventilation in the First Week of Life. J. of Tropical Pediatrics. 2005; 51(6): 334–340.

7. *Speer C.* Chronische Krankheiten. Eds. C. Rieger, H. von der Hardt, F. Sennhauser Padiatrische Pneumologie. Springer Verlag: Berlin, 1999: 538–544.

8. *Saugstad O.* Is Oxygen More Toxic Than Currently Believed? Pediatrics. 2001; 108(5): 1203–1205.

9. *Albertine K, Jones G, Starcher B, et al.* Chronic lung injury in preterm lambs. Am. J. of Respir. Crit. Care Medicine. 1999; (159): 945–958.

10. *Coalson J, Winter V, de Lemos R.* Decreased alveolarization in baboon survivors with bronchopulmonary dysplasia. Am. J. of Respir. Crit. Care Medicine. 1995; (152): 640–646.