

На правах рукописи

ЗАПЕВАЛОВА

Елена Юрьевна

ИСХОДЫ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИИ
У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

3.1.29 – Пульмонология

3.1.25 – Лучевая диагностика

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург

2022

Работа выполнена в научно-исследовательском институте пульмонологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научные руководители:

Бойцова Евгения Викторовна - доктор медицинских наук

Сперанская Александра Анатольевна - доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Фурман Евгений Григорьевич – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН; заведующий кафедрой факультетской и госпитальной педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства Здравоохранения Российской Федерации

Ильина Наталья Александровна – доктор медицинских наук, профессор кафедры лучевой диагностики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская Академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации

Защита диссертации состоится «__» _____ 2022 г. в ____ часов на заседании диссертационного совета 21.2.050.02, на базе ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» МЗ РФ (197002, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8, тел.: 8(812) 3387104, e-mail.: usovet@spb-gmu.ru) в зале заседаний Ученого Совета.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке и на официальном сайте ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» МЗ РФ (197002, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8; <https://www.1spbgmu.ru/ru/>).

Автореферат разослан «__» _____ 2022 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор

Александров Альберт Леонидович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Бронхолегочная дисплазия, в настоящее время, самое частое хроническое обструктивное заболевание легких у детей раннего возраста, связанное с незрелостью легочных структур, воспалительными изменениями и последующим фиброзированием легких в результате проводимых реанимационных мероприятий в периоде новорожденности [Baraldi E. et al., 2007; Zysman-Colman Z. et al., 2013]. Несмотря на совершенствование технологий выхаживания недоношенных новорожденных в последние годы, частота БЛД не уменьшается и составляет от 7 до 80% среди недоношенных новорожденных в зависимости от ГВ, по-прежнему, представляя серьезную терапевтическую проблему в неонатологической и педиатрической практике [Jobe A.H. et al., 2001; Stoll B.J. et al., 2015; Morrow L.A. et al., 2017; Овсянников Д.Ю. и др, 2020]. Первое описание пациентов с БЛД было сделано в 1967 г. Northway et al., «классическая» форма БЛД характеризовалась грубым повреждением легких вследствие механической вентиляции и экспозиции высоких концентраций кислорода у младенцев с минимальной степенью недоношенности. В последние годы совершенствование технологий выхаживания недоношенных детей привело к выживанию детей с ЭНМТ и ОНМТ. Именно у таких пациентов в настоящее время диагностируется «новая» БЛД, имеющая более легкое течение и связанная с остановкой альвеолярного и сосудистого легочного развития [Northway W.H. et al., 1967; Husain A.N. et al., 1998]. В первые месяцы и годы жизни БЛД характеризуется выраженными респираторными симптомами, значительными нарушениями вентиляционной и газообменной функции легких и выраженными рентгенологическими изменениями [Bancalari E. et al., 1979; Breysen L. et al., 1997; May C. et al., 2011; Stevens T.P. et al., 2014; Ren YL. et al., 2015; Thunqvist, P. et al., 2015]. Считается, что с возрастом в большинстве случаев происходит уменьшение и часто полное исчезновение клинических симптомов и рентгенологических изменений, улучшение или нормализация показателей ФВД. Однако, результаты немногочисленных зарубежных и отечественных исследований демонстрируют структурные и вентиляционные нарушения у детей и подростков с историей БЛД [Aquino S.L. et al., 1999; Aukland S.M. et al., 2009; Wong P., et al., 2011; Vollsæter M. et al., 2013; Caskey S. et al., 2016; Van Mastrigt E. et al., 2016]. По мнению специалистов, пациенты с БЛД в анамнезе могут иметь условия для более быстрого «физиологического» снижения показателей ФВД и представляют группу риска по формированию ХОБЛ у молодых взрослых [Fletcher C. et al., 1997; Baraldi E. et al., 2007; Gibson A.M. et al., 2015]. Определение последствий БЛД и влияния этой патологии раннего

детства на респираторное здоровье в детском, подростковом и молодом возрасте имеет большое значение для разработки стратегии и тактики диспансерного наблюдения, лечебных и профилактических мероприятий в разные возрастные периоды.

Степень разработанности темы исследования

В настоящее время в литературе имеется ограниченное число исследований, изучающих последствия БЛД у детей старшего возраста и подростков. В зарубежных исследованиях с использованием современных методов рентгенологической и функциональной диагностики у подростков и молодых взрослых с историей БЛД и недоношенности обнаружено длительное сохранение нарушений ФВД и рентгенологических изменений, даже при отсутствии клинических симптомов [Aukland S.M. et al., 2006; Fawke J. et al., 2010; Wong P. et al., 2011; Van Mastrigt E. et al., 2016; Caskey S. et al., 2016]. В работах, посвященных этой теме, обычно представлены данные, касающиеся тяжелой и среднетяжелой степени БЛД, легкая БЛД, являющаяся в настоящее время наиболее частым вариантом болезни остается наименее исследованной. Малоизученными остаются последствия «новой» БЛД у детей, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ, получивших терапию сурфактантом и щадящие режимы вентиляции. Отсутствуют алгоритмы диспансерного наблюдения и обследования для определения последствий БЛД у детей после снятия неонатального диагноза. Таким образом, исследования в данном направлении сейчас являются актуальным и необходимым.

Цель исследования

Определить исход бронхолегочной дисплазии у детей и подростков на основании изучения клинического течения, лучевых симптомов, состояния механической и газообменной функции легких в течение длительного периода наблюдения.

Задачи исследования

1. Проследить динамику респираторных симптомов у детей и подростков с бронхолегочной дисплазией в анамнезе в зависимости от степени тяжести заболевания и возраста пациентов, в связи с различиями в методах выхаживания недоношенных в периоде новорожденности.

2. Изучить роль различных перинатальных факторов в формировании тяжести болезни в периоде новорожденности.

3. Оценить характер структурных изменений на основании данных компьютерно-томографического исследования органов грудной клетки у детей и подростков после

бронхолегочной дисплазии в зависимости от степени тяжести заболевания и возраста детей, в связи с различиями в технологии выхаживания недоношенных.

4. Оценить состояние механической и газообменной функции легких у детей и подростков после БЛД в зависимости от степени тяжести заболевания и возраста детей в связи с различиями в технологии выхаживания недоношенных.

5. Изучить характер соматической патологии у детей с бронхолегочной дисплазией в зависимости от степени тяжести заболевания в периоде новорожденности и на момент проведения исследования.

6. Определить необходимый комплекс диагностических методик для выявления последствий бронхолегочной дисплазии у подростков с целью обеспечения адекватного медицинского наблюдения и профилактики респираторных нарушений в последующей жизни.

Научная новизна результатов исследования

- Впервые определены исходы бронхолегочной дисплазии, как хронической обструктивной патологии раннего детского возраста, у детей и подростков с учетом исходной степени тяжести болезни и совершенствования технологии медицинской помощи недоношенным детям.
- Впервые установлены особенности клинического течения заболевания при длительном наблюдении в зависимости от различий в технологии выхаживания недоношенных и степени тяжести бронхолегочной дисплазии.
- Впервые оценены структурные и функциональные изменения дыхательной системы у детей с бронхолегочной дисплазией в анамнезе в зависимости от степени тяжести заболевания и различий в технологии выхаживания недоношенных новорожденных.
- Впервые установлен характер соматической патологии у детей с бронхолегочной дисплазией в анамнезе в зависимости от степени тяжести заболевания.

Теоретическая и практическая значимость работы

Выявленные особенности клинического течения, функциональных и структурных изменений легочной ткани у детей разного возраста с различной степенью тяжести бронхолегочной дисплазии в анамнезе, позволят осуществлять лечебные мероприятия и диспансерное наблюдение соответственно тяжести выявленных изменений, как в периоде формирования болезни, так и на более поздних этапах наблюдения.

На основании результатов проведенного исследования предложен диагностический комплекс для определения последствий бронхолегочной дисплазии у детей и подростков.

Установленные последствия бронхолегочной дисплазии, как хронической обструктивной патологии раннего детского возраста у детей и подростков, позволят в молодом и старшем возрасте проводить целенаправленные реабилитационные и профилактические мероприятия для предотвращения прогрессирования болезни.

Полученные в ходе проведенного исследования данные позволят терапевтам и пульмонологам продолжить изучение последствий бронхолегочной дисплазии и расширить представление о возможностях формирования хронической обструктивной болезни легких у молодых взрослых.

Методология и методы исследования

В качестве методологического субстрата диссертационной работы были использованы, как отечественные, так и зарубежные публикации, посвященные теме проводимого исследования.

Клинико-anamнестический метод исследования использовался для оценки особенностей течения беременности и родов, периода новорожденности и динамики клинического течения.

Для оценки функционального состояния и структурных нарушений легочной ткани у детей, перенесших бронхолегочную дисплазию, использовались инструментальные методы исследования.

Полученные в ходе исследования результаты были внесены в электронную базу данных, проведена их статическая обработка. Результаты статистического анализа представлены в 3 главах диссертации.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Бронхолегочная дисплазия вне зависимости от различий в технологии выхаживания недоношенных и степени тяжести заболевания имеет благоприятное клиническое течение, однако, у части детей длительно сохраняются рецидивирующие эпизоды бронхиальной обструкции на фоне респираторных инфекций.

2. Отягощенный материнский анамнез, патологическое течение ante- и перинатального периодов предрасполагает к более тяжелому течению болезни.

3. Недоношенные дети, перенесшие бронхолегочную дисплазию, в школьном и подростковом возрасте имеют высокую частоту бронхиальной гиперреактивности, снижение диффузионной способности легких и тенденцию к обструктивным нарушениям функции внешнего дыхания.

4. Дети и подростки с бронхолегочной дисплазией в анамнезе, независимо от особенностей выхаживания и степени тяжести заболевания имеют стойкие структурные нарушения легочной ткани, выявляемые при КТ, степень выраженности которых оценивалась при использовании разработанной балльной оценки распространенности структурных нарушений.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность полученных результатов подтверждается адекватностью примененных автором методов, использованных в исследовании (КТ, КИФВД), а также количеством больных, включенных в исследование. В ходе статистической обработки данных по решению задач исследования автором использованы адекватные статистические методы. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на научно-практических конференциях: "Булатовских чтениях" ПСПбГМУ им.И.П.Павлова (Санкт-Петербург, 2014г); IX Российский форум «Здоровое питание с рождения: медицина, образование, пищевые технологии» (Санкт-Петербург – 2014); VII Российской научно-практической конференции «Аллергические и иммунопатологические заболевания – проблема XXI века. Санкт-Петербург - 2015» (Совместно с НЦЗД); Санкт-Петербургском радиологическом обществе, "Неменовские чтения" ПСПбГМУ им.И.П.Павлова (Санкт – Петербург, 2015г); VIII Российской научно-практической конференции «Аллергические и иммунопатологические заболевания – проблема XXI века. Санкт-Петербург — 2016»; X Юбилейной научно-практической конференции «Воронцовские чтения. Санкт-Петербург - 2017»; III Общероссийской конференции с международным участием «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству» (Санкт - Петербург, 2017г); IX Всероссийском научно-образовательном форуме с международным участием "Медицинская диагностика - 2017г" (Москва, 2017г); XII Всероссийском ежегодном конгрессе специалистов перинатальной медицины «Современная перинатология: организация, технология, качество» (Москва, 2017г); XXVII Национальном Конгрессе по болезням органов дыхания (Санкт - Петербург, 2017г); Всероссийской научно-практической конференции «Современные проблемы подростковой медицины и репродуктивного здоровья молодежи» (Санкт-Петербург, 2017г); IX Российской научно-практической конференции «Аллергические и иммунопатологические заболевания – проблема XXI века» (Совместно с НЦЗД) (Санкт-Петербург, декабрь 2017г); X Всероссийском научно-образовательном форуме с международным участием "Медицинская диагностика - 2018г" (Москва, 2018г); XII Всероссийский национальный конгресс лучевых диагностов и терапевтов «Радиология-2018» (Москва, 2018г); XIII

Ежегодном конгрессе специалистов перинатальной медицины «Современная перинатология: организация, технологии, качество» (Москва, 2018г); VII Общероссийской конференции с международным участием «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству» (Москва, 2021г); XII международном конгрессе «Невский радиологический форум» (Санкт-Петербург, 2021г); XV Юбилейный Всероссийский Национальный конгресс лучевых диагностов и терапевтов «Радиология» (Красногорск, 2021г)

Публикации

По теме диссертационной работы опубликовано 8 печатных работ, из них 6 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК и 3 статьи в издании международной референтивной базы данных Scopus.

Личный вклад автора

Автором сформулированы цель и задачи исследования, проанализированы отечественные и зарубежные источники литературы. Автором лично осуществлен осмотр обследуемых групп пациентов, произведен сбор анамнеза, проработана медицинская документация, разработана база данных с последующей статистической обработкой полученных результатов с анализом и формулированием выводов проведенного исследования, практических рекомендаций. Результаты исследования были представлены на научно-практических конференциях и опубликованы в научных журналах.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 180 страницах. Состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, 3 глав, посвященных результатам проведенного исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и библиографического списка литературы. Работа включает 57 таблиц, 25 рисунков. Список литературы содержит 254 источника, включая 213 зарубежных и 41 отечественных авторов.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

Материалы и методы

В исследование включено 122 ребенка в возрасте от 5 до 18 лет (Me – 8 лет [6,5 - 12]), с установленным диагнозом БЛД. Критерием диагностики БЛД, согласно Российской

классификации клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей, являлись недоношенность и кислородозависимость не менее 28 суток жизни.

В соответствии с поставленными целями и задачами исследования выполнено клинико-anamnestическое и инструментальное обследование детей с БЛД в анамнезе, проведена сравнительная оценка полученных данных в зависимости от степени тяжести заболевания в периоде новорожденности, а также возраста обследованных детей, ввиду различий в терапевтических подходах в периоде новорожденности в результате совершенствования технологий выхаживания недоношенных детей.

Методы исследования

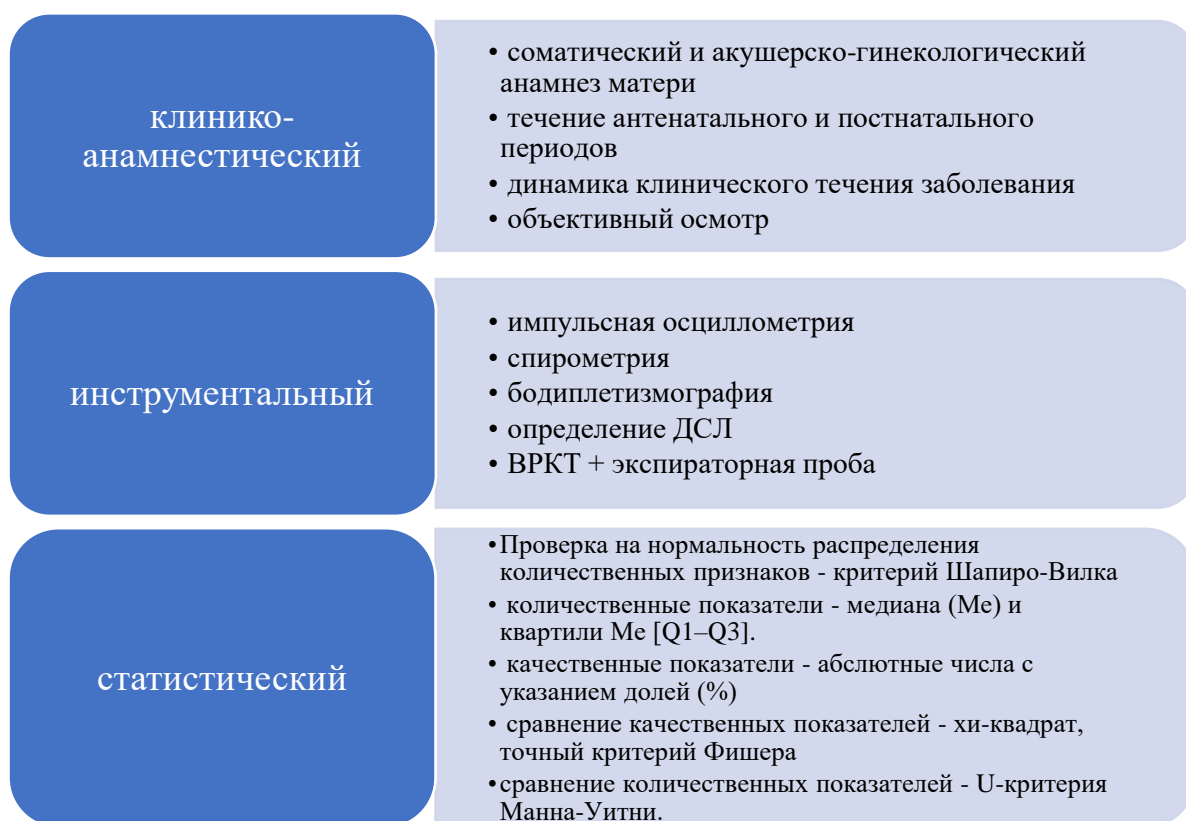


Рисунок 1 – Методы исследования

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование включало 3 этапа, что позволило проанализировать особенности материнского анамнеза, особенности ante-, интра- и неонатального периодов, динамику клинического течения, а также структурные и вентиляционные легочные нарушения у детей с БЛД анамнезе в зависимости от степени тяжести и возраста пациентов в связи с различиями методов выхаживания недоношенных в периоде новорожденности.

Характеристика матерей обследованных детей.

Возраст матерей колебался от 17 до 42 лет (Me - 27 лет, [23 - 32]). Соматическая патология определялась у половины матерей и была представлена преимущественно патологией почек (41,2%) и ЖКТ (35,3%), БА встречалась в несколько раз реже (7,8%).

Гипертоническая болезнь статистически значимо чаще диагностировалась у матерей в группе детей с тяжелой/среднетяжелой БЛД в анамнезе ($p < 0,05$).

Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез имели 77% женщин, самыми частыми неблагоприятными факторами являлись искусственное прерывание ввиду нежелательной беременности (76%) и выкидыш (33%).

Особенности течения анте - и интранатального периодов.

Осложненное течение беременности диагностировано у 95,6% женщин. У большинства матерей статистически значимо преобладала угроза прерывания беременности на разных сроках ($p < 0,001$), анемия различной степени тяжести являлась второй по частоте патологией антенатального периода. Матери детей с тяжелой и среднетяжелой БЛД статистически значимо чаще переносили ОРВИ во время беременности ($p < 0,01$) и имели признаки хронической плацентарной недостаточности по данным УЗИ ($p < 0,05$).

Урогенитальная инфекция обнаружена у 34,5% женщин, статистически значимо чаще определялась *Ureaplasma urealyticum* (30%), реже - *Gardnerella vaginalis* (25%) и *Chlamydia trachomatis* (22,5%).

Осложненное течение интранатального периода выявлено у 71,3% женщин. Родоразрешение путем кесарева сечения выполнено у 43,4%, преимущественно в связи с преждевременным излитием околоплодных вод (22,1%) и отслойки нормально расположенной плаценты (19,7%).

Особенности неонатального периода у детей с бронхолегочной дисплазией в зависимости от степени тяжести заболевания.

Гестационный возраст обследованных детей составил Me – 29 недель [27-31], масса тела при рождении - Me – 1365г [1000 - 1800]. Определение степени тяжести болезни, согласно принятым критериям, основывалась на продолжительности респираторной поддержки: легкая степень БЛД диагностирована у 90 детей (73,8%), среднетяжелая - у 28 детей (30,4%) и тяжелая - у 4 детей (3,3%).

Статистически значимых различий между детьми с различной степенью тяжести БЛД по ГВ, массе тела при рождении, использованию сурфактанта для профилактики РДС, выявлено не было (таблица 1).

Таблица 1 – Гестационный возраст, масса тела и использование сурфактанта при рождении у детей с разной степенью тяжести бронхолегочной дисплазии, Me [QL; QU]

Показатели	Легкая БЛД (N-90)	Среднетяжелая/тяжелая БЛД (N-32)	p
ГВ	29 недель [27 ; 32]	29,5 недель [28 ; 30]	>0,05
Масса тела при рождении	1410г [1000 ; 1910]	1285г [999,5; 1465]	>0,05
Сурфактант	51,1%	59,4%	>0,05

С рождения все дети находились на респираторной поддержке, среди них 92% на ИВЛ. Продолжительность инвазивной и неинвазивной вентиляции (NCPAP) варьировала от 12 часов до 49 дней, Me – 12 дней [7 – 20]. Общая продолжительность кислородотерапии варьировала от 28 до 100 дней, Me - 41,5 дней [30-60]. У детей со среднетяжелой и тяжелой БЛД продолжительность ИВЛ, в том числе с использованием высоких концентраций кислорода ($FiO_2 > 0,6$), а также общая кислородозависимость была статистически значимо выше по сравнению с детьми с легкой БЛД (таблица 2).

Таблица 2 – Продолжительность респираторной поддержки в периоде новорожденности у детей с бронхолегочной дисплазией в зависимости от степени тяжести болезни, Me [QL; QU]

Респираторная поддержка	Легкая	Среднетяжелая/тяжелая	p
ИВЛ	10 дней [6 ; 17] (n=79)	14 дней [6 ; 32] (n=33)	<0,01
Общая кислородозависимость	35 дней [29 ; 50]	60 дней [60 ; 73]	<0,001

Соматическая патология диагностирована у всех детей с БЛД в периоде новорожденности и была представлена преимущественно неврологической патологией и поражением глаз (рисунок 2). Поздний сепсис выявлялся у 4% детей, статистически значимо чаще у пациентов со среднетяжелой и тяжелой степенью БЛД (12,5% и 1,1%, $p < 0,05$).

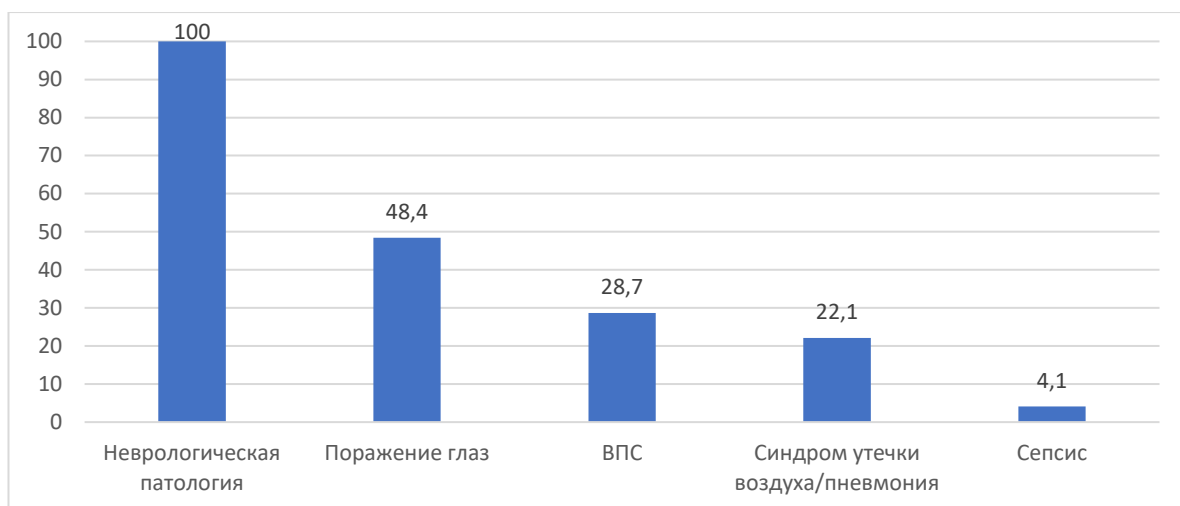


Рисунок 2 – Сопутствующая патология у детей с бронхолегочной дисплазией в анамнезе в периоде новорожденности (%)

Факторами риска развития среднетяжелой и тяжелой степени тяжести БЛД являлись гипертоническая болезнь матери, перенесенные ОРВИ во время беременности, а также факторы риска со стороны ребенка, представленные в таблице 3.

Таблица 3 – Факторы риска формирования более тяжелого течения бронхолегочной дисплазии

Фактор риска	ОШ [95% ДИ]	p
Гипертоническая болезнь у матери	0,17 [0,04-0,8]	p < 0,05
ОРВИ во время беременности	0,2 [0,06-0,51]	p < 0,05
ГВ – 29-31 нед	0,36 [0,16 – 0,82]	p < 0,05
Реинтубации недоношенного	0,09 [0,02 – 0,44]	p < 0,05
Сепсис в периоде новорожденности	0,08 [0,008 – 0,73]	p < 0,05
Наличие патогенной микрофлоры из трахеобронхиального дерева недоношенного ребенка	0,32 [0,13 – 0,79]	p < 0,05
Повторный курс СГКС новорожденного	0,09 [0,02 – 0,5]	p < 0,05

Особенности клинического течения у детей с бронхолегочной дисплазией в анамнезе в зависимости от степени тяжести заболевания

Клиническое течение БЛД в первые годы жизни характеризовалось рецидивирующими эпизодами бронхиальной обструкции при ОРВИ, чаще у детей среднетяжелой/тяжелой степени болезни с тенденцией к уменьшению эпизодов после 5 лет, статистически значимо у детей с легкой степенью БЛД (p<0,05). После 10-летнего возраста

34% детей продолжали переносить обструктивные бронхиты, причем в этой группе преобладали дети со среднетяжелой и тяжелой БЛД (рисунок 3). На момент проведения обследования 97% детей не имели респираторных симптомов.

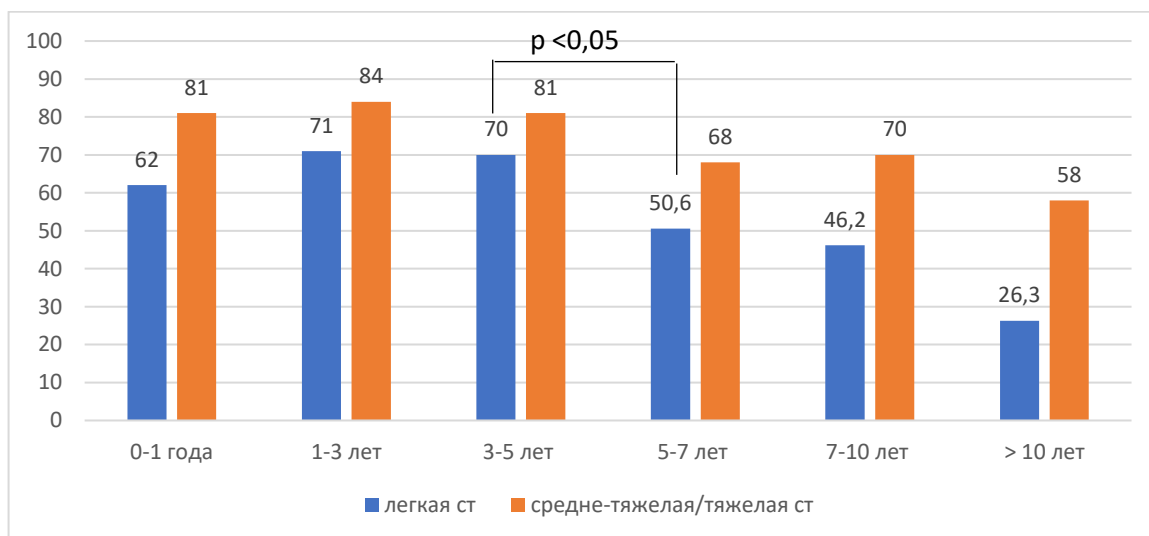


Рисунок 3 – Заболеваемость обструктивными бронхитами детей с бронхолегочной дисплазией в анамнезе в разные возрастные периоды в зависимости от степени тяжести болезни (%)

Сопутствующая патология у детей с бронхолегочной дисплазией в анамнезе

На момент проведения обследования 88,5% детей ($n=108$) имели сопутствующую патологию с преобладанием неврологических и офтальмологических нарушений (рисунок 4). Структура соматической патологии не различалась в зависимости от степени тяжести заболевания, за исключением патологии ЖКТ, которая преобладала у детей со среднетяжелой/тяжелой БЛД ($p < 0,01$).

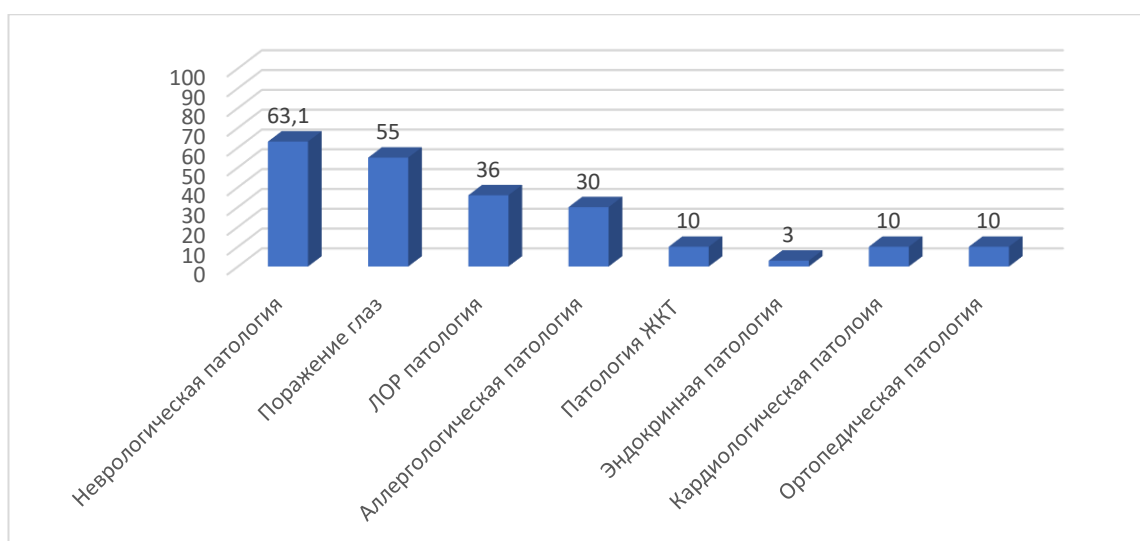


Рисунок 4 – Структура соматической патологии у детей после бронхолегочной дисплазии (%)

Особенности компьютерно-томографической картины легких у детей и подростков после бронхолегочной дисплазии

КТ легких проведена 110 детям с БЛД в анамнезе, из них 94,5% имели разнообразные структурные нарушения.

Фиброзные изменения в легких выявлялись у 75% обследованных детей и были представлены фиброзными тяжами. У 37,5% пациентов отмечалось уменьшение объема легких (преимущественно - нижних, реже – верхних долей) (рисунок 5).

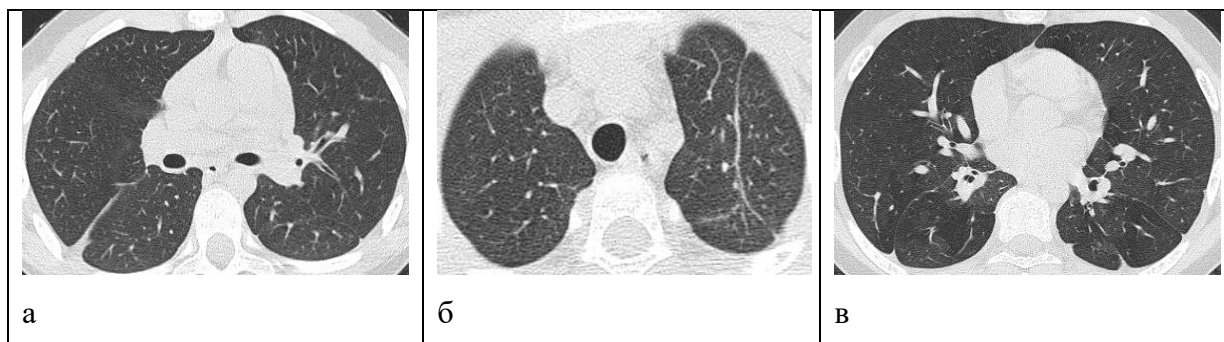


Рисунок 5 – Варианты пневмофиброза у детей, перенесших бронхолегочную дисплазию. Участки локального сегментарного пневмофиброза (а). Внегематерно расположенные фиброзные тяжи в верхних долях - банды (б). Уменьшение объема нижних долей с 2 сторон со смещением кзади междолевой плевры и сближением бронхососудистого пучка (в)

Проявления эмфиземы у пациентов с БЛД в анамнезе были разнообразны и диагностировались у 47,1% детей (рисунок 6).

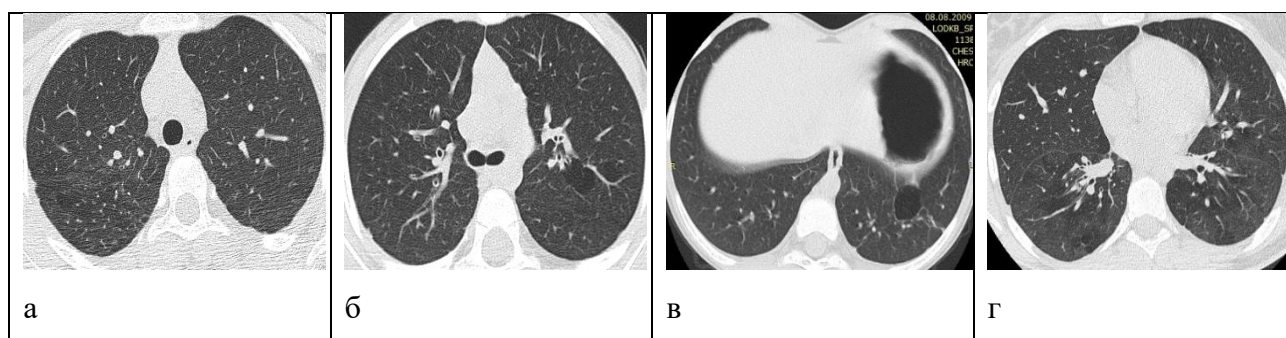


Рисунок 6 – Варианты эмфиземы у детей, перенесших бронхолегочную дисплазию. Буллезная (а), панлобулярная (б), воздухосодержащие кисты (последствия перенесенных пневматоцеле) (в), последствия перенесенной интерстициальной эмфиземы с сохранением вздутия перибронховаскулярного интерстиция (г)

Изменения бронхов диагностировались у 28% детей, проявлялись уплотнением стенок бронхов с формированием КТ-симптома «рельсов», неравномерным расширением их просвета, формированием дивертикулов крупных бронхов, тракционных бронхоэктазов в зоне фиброза. Бронхоэктазы выявлялись у 4% детей (рисунок 7).

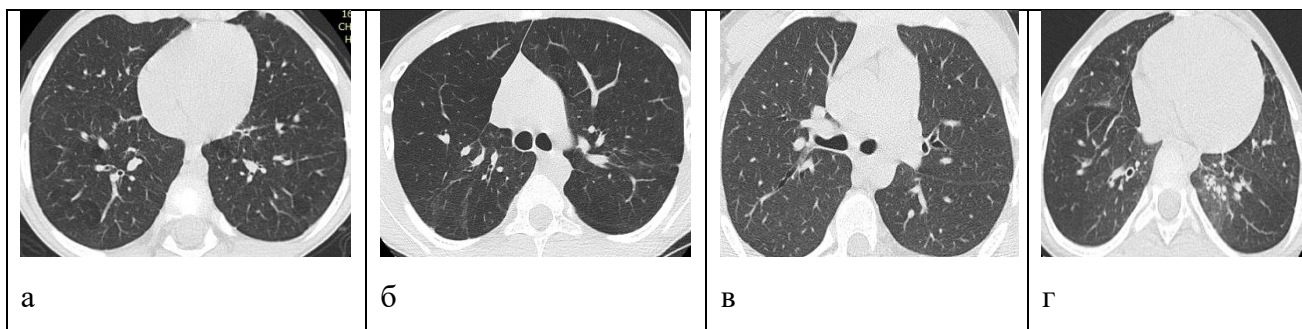


Рисунок 7 – Варианты изменения бронхов у детей, перенесших бронхолегочную дисплазию. Утолщение стенок бронхов (а). Формирование тракционных бронхоэктазов в зоне пневмофиброза (б). Варикозный бронхоэктаз в верхней доле правого легкого (в). Цилиндрический бронхоэктаз в нижней доле правого легкого (г)

Нарушения бронхиальной проходимости определялись у 74% детей и включали неравномерность вентиляции легочной ткани и наличие двусторонних «воздушных ловушек», выявляемых при экспираторном сканировании. Негомогенность вентиляции легочной ткани выявлялась у 93,5% детей, «воздушные ловушки» диагностировались у 41,6%. У 43,3% пациентов с БЛД в анамнезе были выявлены дисковидные ателектазы, сегментарные и субсегментарные ателектазы (рисунок 8).

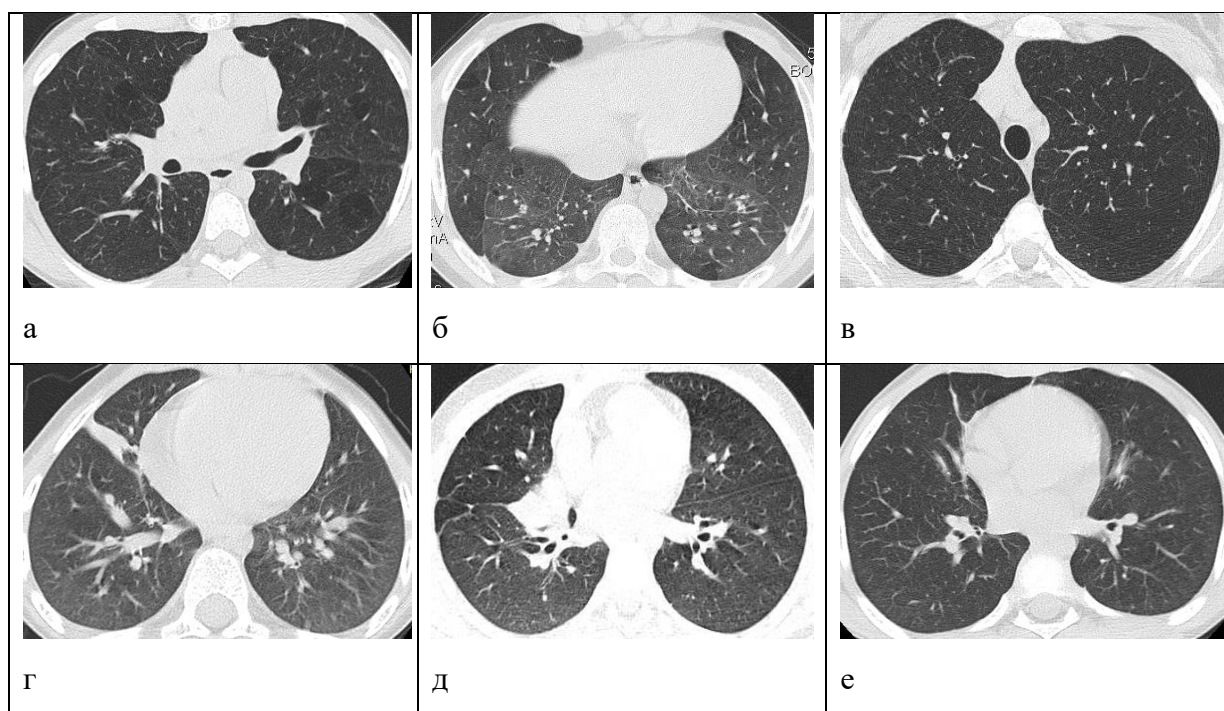


Рисунок 8 – Варианты проявлений нарушений бронхиальной проходимости у детей, перенесших бронхолегочную дисплазию. Неравномерность вентиляции легочной ткани (а), наличие двусторонних «воздушных ловушек» при проведении функционального КТ-исследования «на выдохе» (б). Вздутие легочной ткани в верхних отделах с 2 сторон (в). Субсегментарный ателектаз S4 правого легкого (г), сегментарный ателектаз S4 правого легкого (д). Дисковидный ателектаз S5 правого легкого (е)

Структурные изменения легочной ткани по данным компьютерной томографии легких у детей и подростков с бронхолегочной дисплазией в анамнезе в зависимости от степени тяжести заболевания

У детей со среднетяжелой и тяжелой БЛД статистически значимо преобладали эмфизематозная перестройка легочной ткани и бронхоэктазы (рисунок 9).



Рисунок 9 – Структурные нарушения легочной ткани у детей после бронхолегочной дисплазии в зависимости от степени тяжести заболевания (%)

Для оценки распространенности структурных нарушений у детей после БЛД была разработана балльная шкала, отражающая степень вовлечения легких в патологический процесс, согласно их анатомическому строению. Распространенность выявленных нарушений у детей со среднетяжелой и тяжелой БЛД была статистически значимо выше ($p < 0,01$), преимущественно за счет признаков нарушения бронхиальной проходимости ($p < 0,001$) и эмфизематозной перестройки легочной ткани ($p < 0,05$).

Особенности структурных нарушений легочной ткани у детей и подростков с бронхолегочной дисплазией в анамнезе в разных возрастных группах

У детей старшего возраста статистически значимо более распространенными нарушениями была эмфизематозная перестройка, чаще выявлялся симптом «воздушные ловушки», а ателектазы различных субъединиц легкого и утолщение / деформация стенок бронхов наблюдались преимущественно у детей младшего возраста (рисунок 10).

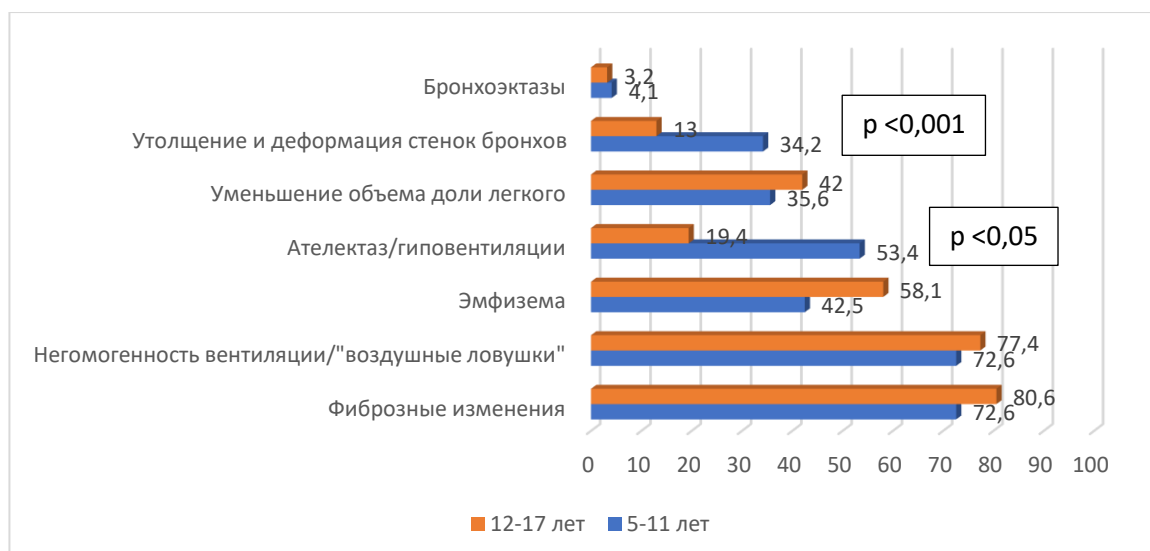


Рисунок 10 – Структурные нарушения легочной ткани у детей с бронхолегочной дисплазией в анамнезе в зависимости от возраста (%)

Особенности функциональных нарушений у детей с бронхолегочной дисплазией в анамнезе в зависимости от степени тяжести заболевания

Независимо от степени тяжести заболевания дети с БЛД в анамнезе демонстрировали обструктивные нарушения дыхательных путей на уровне периферических отделов по результатам ИОМ (таблица 4). Положительная проба с бронхолитиком отмечалась у 47,8% детей с легкой степенью БЛД и у 60% детей со среднетяжелой/тяжелой БЛД ($p > 0,05$).

Таблица 4 – Показатели импульсной осциллометрии у детей с бронхолегочной дисплазией в анамнезе в зависимости от степени тяжести заболевания, Ме [QL; QU]

Показатель	Легкая (n=46)	Среднетяжелая/тяжелая (n=10)	p
Fres	21,5 [17,9; 23,9]	21,7 [19,9; 23,9]	>0,05
Z 5 Hz	111,0 [89,2; 135,1]	134,5 [102,1; 159,1]	>0,05
R 5 Hz	101,7 [86,3; 130,5]	124,0 [99,1; 147,2]	>0,05
R 20 Hz	94,6 [82,5; 113,2]	89,6 [82,2; 103,9]	>0,05
ЧЗ (R 5 - R 20 Hz)	0,24 [0,15; 0,35]	0,31 [0,21; 0,41]	>0,05
X 5 Hz	147,7 [107,9; 194,5]	179,9 [141,7; 236,9]	>0,05

Обструктивный тип вентиляционных нарушений согласно спирометрии диагностирован у детей со среднетяжелой и тяжелой степенью БЛД в анамнезе со снижением показателей ОФВ1, ПОС, МОС25, МОС50, МОС75. Статистически значимые

различия между группами отмечались по показателям – ИТ, ПОС, МОС75 ($p < 0,05$). Положительная бронходилатационная проба определялась у 37% детей с легкой БЛД и 50% детей со среднетяжелой/тяжелой БЛД, $p > 0,05$ (таблица 5).

Таблица 5 – Показатели спирометрии у детей с бронхолегочной дисплазией в анамнезе в зависимости от степени тяжести заболевания, Me [QL; QU]

Показатель	Легкая (n=35)	Среднетяжелая/тяжелая (n=10)	p
ЖЕЛ	95,5 [90,1 ; 104,4]	85,3 [82,3; 105,3]	>0,05
ФЖЕЛ	100,5 [92,2; 105,0]	91,3 [86,0; 111,3]	>0,05
ОФВ1	92,3 [82,0; 101,0]	76,3 [56,7; 93,8]	>0,05
Индекс Тиффно	93,6 [80,6; 102,5]	83,3 [78,6; 87,7]	<0,05
ПОС	98,6 [85,0; 105,2]	71,4 [65,4; 92,9]	<0,05
МОС 25	47,0 [33,0; 64,9]	33,3 [29,6; 48,3]	>0,05
МОС 50	58,2 [47,6; 78,0]	44,0 [27,5; 69,7]	>0,05
МОС 75	85,5 [64,9; 93,0]	52,7 [32,9; 67,8]	<0,05

Дети с БЛД в анамнезе вне зависимости от степени тяжести заболевания демонстрировали повышение значений бронхиального сопротивления по данным бодиплетизмографии (1 группа – Me - 162,5 [120,5; 205,8], 2 группа – Me - 152,3 [131,2; 241,5], $p > 0,05$), остальные показатели у большинства детей находились в пределах нормы.

Показатели ДСЛ у детей со среднетяжелой/тяжелой степенью БЛД были легко снижены и статистически значимо различались по сравнению с детьми легкой степени тяжести, что свидетельствует о более тяжелом повреждении респираторного отдела легких (1 группа Me - 77,0 [69,0; 89,0], 2 группа – Me - 62,0 [55,0; 72,0], $p = 0,03$).

Особенности функциональных нарушений у детей и подростков с бронхолегочной дисплазией в анамнезе в разных возрастных группах

Показатели КИФВД не имели различия между пациентами старшего и младшего возраста, отмечалось снижение показателей МОС25% и МОС50% и повышение БС. Исключение составил показатель ДСЛ, значения которого у детей дошкольного и раннего школьного возраста демонстрировали статистически значимое снижение (Me - 71,8 [64,0; 79,2]), у детей старшего возраста ДСЛ находилась в пределах нормальных значений (Me - 82,0 [77,0; 90,0]), $p < 0,05$. Вне зависимости от возраста дети обеих групп имели положительную пробу с бронхолитиком в 37,5-41,4% случаев по данным спирометрии.

Показатели ИОМ у детей дошкольного и младшего школьного возраста с БЛД в анамнезе показали статистически значимое повышение Fres и ЧЗR5 -20 Hz по сравнению с детьми старшей группы, а также легкое снижение параметров X 5 Hz, без значимых различий (таблица 6). Положительная бронходилатационная проба была статистически значимо выше в 1 группе и составила 61%, 26,7% во 2 группе, $p < 0,05$.

Таблица 6 – Показатели импульсной осциллометрии у детей с бронхолегочной дисплазией в анамнезе в зависимости от различий в неонатальном уходе, Me [QL; QU]

Показатель	1 группа (n=41)	2 группа (n=15)	p
Fres	22,7 [20,4; 23,9]	16,7 [10,6; 19,3]	<0,0001
Z 5 Hz	116,1 [99,6; 135,1]	102,1 [79,0; 171,3]	>0,05
R 5 Hz	109,7 [95,6; 125,1]	94,4 [77,5; 163,2]	>0,05
R 20 Hz	94,5 [86,1; 101,5]	86,0 [70,7; 116,3]	>0,05
ЧЗ (R 5 - R 20 Hz)	0,28 [0,21; 0,39]	0,13 [0,05; 0,17]	<0,001
X 5 Hz	154,7 [129,3; 194,5]	141,7 [81,2; 203,5]	>0,05

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного нами исследования продемонстрировали длительное персистирование структурных изменений и вентиляционных нарушений у детей после БЛД на фоне относительно благоприятного клинического течения в старшем детском и подростковом возрасте. Негомогенность вентиляции легочной ткани, эмфизема, перибронхиальный и тяжистый фиброз, начальные признаки стойких нарушений бронхиальной проходимости при КИФВД, обнаруженные у обследованных детей, могут быть факторами риска раннего формирования и более тяжелого течения хронической обструктивной болезни у взрослых, переживших БЛД в раннем детстве.

На основании полученных данных нами был предложен алгоритм диагностики и динамического наблюдения детей, перенесших БЛД, после снятия диагноза в возрасте 2 лет и до совершеннолетия (рисунок 11).

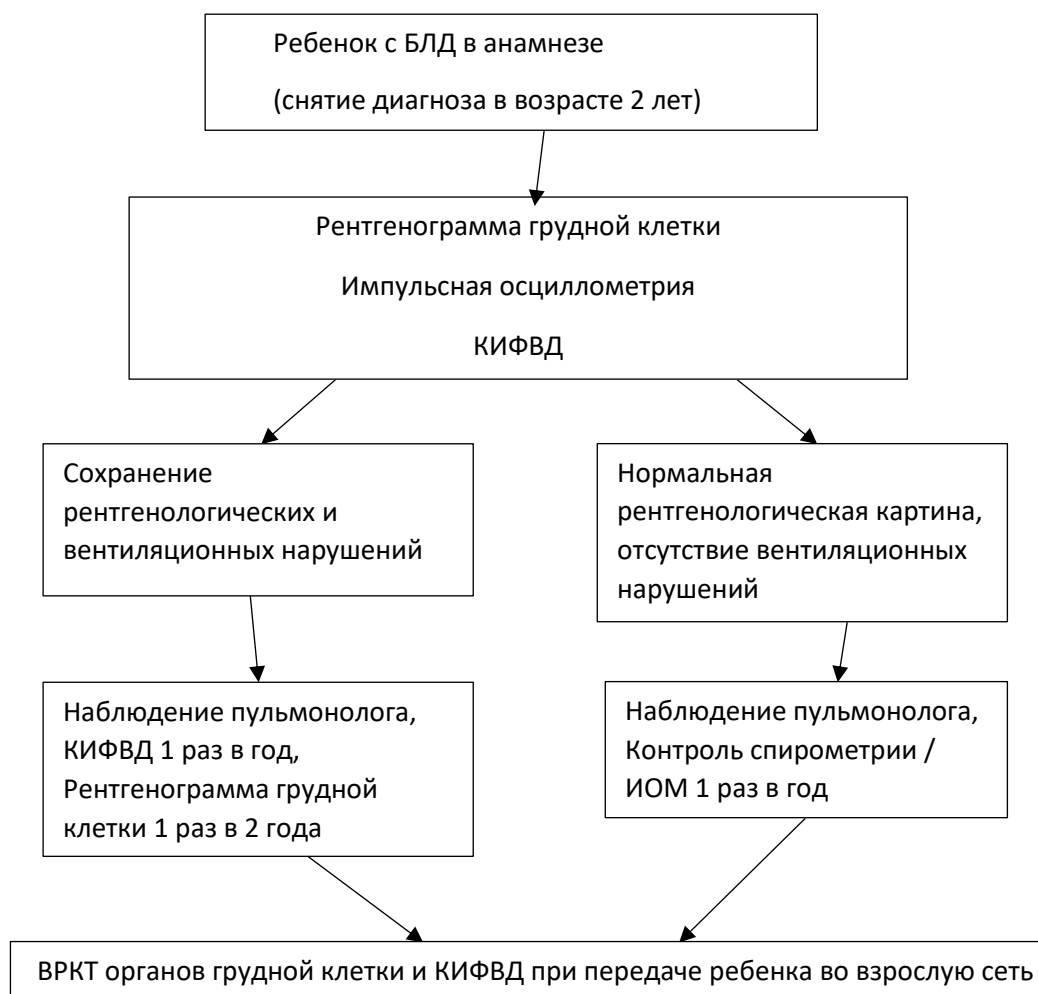


Рисунок 11 – Алгоритм диагностического обследования детей после бронхолёгочной дисплазии

Все дети, перенесшие БЛД, независимо от степени тяжести заболевания, клинического течения и наличия респираторных симптомов, подлежат диспансерному наблюдению врача пульмонолога вплоть до совершеннолетия с контролем функции внешнего дыхания и рентгенологической картины. Диагностика последствий БЛД и длительное медицинское наблюдение пациентов позволит проводить своевременную профилактику и лечение нарушений респираторного здоровья у детей, подростков и взрослых.

ВЫВОДЫ

1. Большинство детей с БЛД в анамнезе (97%) не имели хронических респираторных симптомов. Повторные эпизоды бронхиальной обструкции в раннем возрасте имели тенденцию к снижению и сохранялись у 34% после 10 лет, у детей после тяжелой и среднетяжелой болезни эпизоды обструкции отмечались в 2 раза чаще, чем при легкой

форме БЛД ($p > 0,05$). Существенных отличий в клинических проявлениях у детей с различиями в методах выхаживания выявлено не было.

2. Перинатальными факторами, предрасполагающими к формированию тяжелого течения БЛД, являлись: со стороны матери - гипертоническая болезнь, перенесенные ОРВИ во время беременности; со стороны ребенка - гестационный возраст – 29-31 неделя, развитие позднего сепсиса, реинтубации, повторные курсы терапии СГКС и высеv патогенной микрофлоры из трахеобронхиального дерева.

3. Структурные нарушения в легких по данным ВРКТ сохранялись у 94,5% детей, перенесших БЛД: локальный фиброз, обструктивные нарушения (негомогенность вентиляции/«воздушная ловушка»), эмфизема и ателектазы, более выраженные при среднетяжелой и тяжелой степени БЛД. У детей младшего возраста преобладали утолщение и деформация бронхиальной стенки, у старших более распространенными были эмфизематозные изменения.

4. Результаты исследования КИФВД у детей и подростков после БЛД демонстрировали тенденцию к снижению МОС 25%, 50% и повышению бронхиального сопротивления. Дети со среднетяжелой и тяжелой степенью БЛД в анамнезе имели более низкие значения показателя индекса Тиффно, ПОС, МОС75% ($p < 0,05$). Не было различий показателей КИФВД у детей младшего и старшего возраста.

5. При импульсной осциллометрии дети с БЛД в анамнезе независимо от степени тяжести демонстрировали нарушения бронхиальной проходимости на уровне периферических дыхательных путей, более выраженные в младшей группе. У 40% детей подтверждена бронхиальная гиперреактивность, у детей младшего возраста этот симптом наблюдался чаще, чем в старшей группе (61% и 26,7 $p < 0,05$).

6. Снижение ДСЛ отмечалось при среднетяжелой/тяжелой БЛД в анамнезе, при легкой степени болезни показатели ДСЛ имели пограничные значения (77% и 62%, соответственно, $p < 0,05$). Низкие показатели ДСЛ отмечались у детей младшего возраста, в старшей группе значения показателя соответствовали норме (71,8% и 82%, соответственно, $p < 0,05$).

7. В периоде новорожденности соматическая патология диагностировалась у всех пациентов с БЛД, и сохранялась у 88,5% детей с историей БЛД в старшем возрасте. Вне зависимости от степени тяжести заболевания преобладающими нарушениями являлись поражение ЦНС и органов зрения, патология ЖКТ значимо чаще отмечалась у детей среднетяжелой/тяжелой степени БЛД ($p < 0,05$).

8. Комплекс методик для диагностики последствий БЛД должен включать импульсную осциллометрию, для оценки состояния функции внешнего дыхания у детей раннего

возраста и детей с нарушением когнитивных функций, с 6-7-летнего возраста возможно проведение КИФВД. Для выявления структурных изменений легочной ткани рекомендуется использование ВРКТ.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Необходимы профилактические мероприятия, направленные на предупреждение преждевременных родов (санация хронических очагов инфекции, компенсация хронических заболеваний матери, борьба с табакокурением среди беременных и рожениц).

2. Все дети, перенесшие БЛД, подлежат диспансерному наблюдению врача пульмонолога вплоть до совершеннолетия. Для установления последствий заболевания и его влияния на дальнейшее респираторное здоровье, рекомендовано проведение комплексного исследования, включающее КИФВД и по показаниям ВРКТ легких.

3. В раннем возрасте оценка вентиляционной функции легких рекомендована методом импульсной осциллометрии, в старшем возрасте - проведение КИФВД. Наличие вентиляционных нарушений предусматривает наблюдение пульмонолога с ежегодным контролем показателей ИОМ, затем КИФВД. Проведение исследования в другие сроки оправдано в зависимости от респираторных жалоб, клинического течения заболевания, контроля терапии (если она проводится). При отсутствии вентиляционных нарушений контроль спирометрии / ИОМ ежегодно.

4. В возрасте 2 лет, при снятии неонатального диагноза, рекомендовано проведение рентгенологического исследования органов грудной клетки. В случае сохранения рентгенологических изменений рекомендован контроль рентгенограммы грудной клетки 1 раз в 2 года. Наличие респираторных симптомов, нарастание вентиляционных нарушений и отрицательная рентгенологическая динамика предполагает проведение КТ органов грудной клетки по достижении возраста, когда ребенок готов к сотрудничеству. На момент передачи ребенка во взрослую сеть рекомендуется проведение ВРКТ органов грудной клетки.

5. Врачи первичного звена (педиатры, терапевты), пульмонологи должны информировать родителей и самих пациентов о последствиях БЛД и факторах риска прогрессирования легочных нарушений и мотивировать семьи на соблюдение здорового образа жизни.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявленные в ходе проведенного исследования исходы БЛД у детей и подростков подчеркивают необходимость дальнейшего наблюдения и изучения взрослых, перенесших

БЛД в раннем детстве, с целью определения динамики клинического состояния, структурных и функциональных нарушений и совершенствования профилактических и терапевтических подходов.

В перспективе в связи с необходимостью лучевой диагностики легочных нарушений в детском и подростковом возрасте требуется разработка новых неинвазивных методов визуализации структурных нарушений в легких у детей.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Запевалова, Е.Ю. Последствия бронхолегочной дисплазии у детей и подростков / Е.Ю. Запевалова, Ю.Б. Ключина, Е.В. Бойцова, М.А. Кирбятъева, Л.Е. Коновалова // XXIV Национальный Конгресс по болезням органов дыхания. Сборник трудов конгресса. Под редакцией академика РАМН А.Г.Чучалина. – Москва. – 2014. - С. 112

2. Запевалова, Е.Ю. Динамика рентгенологических изменений у детей с бронхолегочной дисплазией / Е.Ю. Запевалова, Е.В. Бойцова, Ю.Б. Ключина, М.А. Кирбятъева / Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. - № 4. – С. 267

3. Запевалова, Е.Ю. Клиническое течение и структурные изменения легочной ткани у детей с бронхолегочной дисплазией в анамнезе / Е.Ю. Запевалова, Ю.Б. Ключина, Е.В. Бойцова, М.А. Кирбятъева // Педиатр. – 2016. – Т. 7, №1. – С. 50-57.

4. Запевалова, Е.Ю. Течение бронхолегочной дисплазии и ее исходы: нужно ли менять критерии диагностики? / Е.Ю. Запевалова, Ю.Б. Ключина, Е.В. Бойцова, А.А. Сперанская // Педиатрия. – 2017. – Т. 96, № 2. – С. 8-13.

5. Запевалова, Е.Ю. Исход бронхолегочной дисплазии у детей и подростков / Запевалова Е.Ю. // Лучевая диагностика и терапия. – 2018. – 1 (9). – С. 148-149

6. Запевалова, Е.Ю. Отдаленные клинико-рентгенологические последствия бронхолегочной дисплазии / Е.Ю. Запевалова, А.А. Сперанская, Е.В. Бойцова, М.А. Кирбятъева, О.В. Лагно // Педиатрия. - 2020. – Т. 99, №2. – С. 118–124.

7. Запевалова, Е.Ю. Функция внешнего дыхания у детей и подростков после бронхолегочной дисплазии в раннем детстве / Е.Ю. Запевалова, Е.В. Бойцова, Ю.Б. Ключина, Л.Е. Коновалова // Сборник материалов Международной научно-практической конференции «Современная медицина: новые подходы и актуальные исследования», посвященной 30-летию юбилею Медицинского института ФГБОУ ВО «Чеченский государственный университет». – 2020. - С. 71-77.

8. Запевалова, Е.Ю. Клинико-рентгенологические и функциональные последствия бронхолегочной дисплазии у детей дошкольного и младшего школьного

возраста в зависимости от массы тела при рождении / Е.Ю. Запевалова, Е.В. Бойцова, А.А. Сперанская, Ю.Б. Ключина // Педиатрия. – 2021. - № 5. – С. 8–14.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БА – бронхиальная астма

БЛД – бронхолегочная дисплазия

БС – бронхиальное сопротивление

ВРКТ – высокоразрешающая компьютерная томография

ГБ – гипертоническая болезнь

ГВ – гестационный возраст

ДСЛ – диффузионная способность легких

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

ИОМ – импульсная осциллометрия

КИФВД – комплексное исследование функции внешнего дыхания

КТ – компьютерная томография

ОАГА – отягощенный акушерско-гинекологический анамнез

ОНМТ - очень низкая масса тела

РДС – респираторный дистресс-синдром

СГКС – системные глюкокортикостероиды

ССС – сердечно-сосудистая система

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФВД – функция внешнего дыхания

ХОБЛ – хроническая обструктивная патология легких

ЭНМТ – экстремально низкая масса тела