

Перинатальные факторы риска развития бронхолегочной дисплазии у детей с очень низкой массой тела при рождении и их катамнез

Автором был изучен и проанализирован ряд пренатальных, интранатальных и неонатальных факторов, приводящих к развитию бронхолегочной дисплазии (БЛД). А также определено отрицательное влияние БЛД на нервно-психическое и физическое развитие детей в течение первых трех лет жизни. Ключевые слова: бронхолегочная дисплазия, дети с очень низкой массой тела при рождении, нервно-психическое развитие.

Y.V. Rozhko

Perinatal risk factors of bronchopulmonary dysplasia among very low birth weight infants and outcomes.

The antenatal, intrapartum, and neonatal risk factors has been studied by the author, which takes to the progress of bronchopulmonary dysplasia (BLD). The negative influence of BLD has been also determined for the neurologic and physical development of the children during the three years living. Key words: bronchopulmonary dysplasia, very low birth weight infants, neurodevelopmental outcome.

Благодаря успехам неонатальной интенсивной терапии и реанимации за последнее десятилетие выживание недоношенных новорожденных значительно увеличилось. Параллельно со снижением смертности данной категории детей возросла частота развития тяжелого осложнения интенсивной терапии - бронхолегочной дисплазии (БЛД) [3, 8]. По данным литературы частота развития БЛД у выживших недоношенных детей колеблется от 16 до 40% [1, 6].

Наиболее важными причинами развития БЛД являются высокое пиковое давление при ИВЛ и токсичность кислорода, повреждающее действие которых значительно возрастает на фоне незрелости легких [7, 9]. Новейшие методы искусственной вентиляции легких (ИВЛ), дородовое применение глюкокортикостероидов и постнатальная сурфактантная терапия снизили частоту возникновения серьезных повреждений легких. Однако для детей с очень низкой массой тела при рождении (ОНМТ, масса тела менее 1500 грамм) проблема развития БЛД остается весьма актуальной.

Большинство младенцев с БЛД достигают нормального нервно-психического развития, если не перенесли тяжелого ПВК или перивентрикулярной лейкомаляции (ПВЛ) [10]. Существует и противоположное мнение, когда дети с БЛД даже при отсутствии существенных повреждений головного мозга, имеют неблагоприятное неврологическое развитие [2, 9].

Целью настоящего исследования является определение наиболее значимых перинатальных факторов риска развития БЛД, а также влияние БЛД на нервно-психическое и физическое развитие детей в течение первых трех лет жизни.

Материалы и методы.

Проведено комплексное клинико-функциональное и катамнестическое обследование 115 недоношенных детей с ОНМТ при рождении, находившихся на лечении в отделении интенсивной терапии и реанимации новорожденных (ОИТРН) 7-й клинической больницы г.Минска. Младенцы родились в сроке гестации от 27 до 34 недель, с массой тела от 715г. до 1500г., из них 16 детей имели массу тела до 1000г. Все обследованные дети находились на ИВЛ с первых минут жизни. Катамнестическое обследование проводилось в возрасте одного, двух и трех лет.

Статистический анализ полученных результатов проводился с помощью программы Биостат для IBM PC.

Результаты и обсуждения.

Среди 115 младенцев, нуждавшихся в проведении ИВЛ, у 48 (41,1%) детей развилась БЛД. Пренатальные и интранатальные факторы риска развития БЛД представлены в таблице 1.

Таблица 1

Пренатальные и интранатальные факторы риска развития БЛД у детей с ОНМТ при рождении.

Фактор	Дети без БЛД n=67	Дети с БЛД n=48	P
ОРВИ во время беременности	19 (28,4%)	6 (12,5%)	-
ОПГ-гестоз	16 (23,9%)	15 (31,3%)	-
Анемия во время беременности	5 (7,5%)	1 (2,1%)	-
Хроническая фето-плацентарная недостаточность	13 (19,4%)	5 (10,4%)	-
Антенатально гормонотерапия	12 (17,9%)	6 (12,5%)	-
Антенатально муколизис	18 (26,9%)	17 (35,4%)	-
Преждевременная отслойка плаценты	9 (13,4%)	8 (16,7%)	-
Хориоамнионит	8 (11,9%)	6 (12,5%)	-
Длительный безводный период	14 (20,9%)	15 (31,3%)	-
Способ родоразрешения:			
-через ест. род. пути	45 (67,2%)	29 (60,4%)	-
-кесарево сечение	22 (32,8%)	19 (39,6%)	-
Шкала внутриутробного инфицирования, балл	7,9±0,2	9,04±0,2	<0,001

Как свидетельствуют данные, приведенные в таблице 1, лишь риск внутриутробного инфицирования (по шкале Гомелла) был достоверно выше у детей, у которых в последующем развилась БЛД.

Анализ неонатальных факторов развития БЛД представлен в таблице 2.

Таблица 2

Неонатальные факторы риска развития БЛД у детей с ОНМТ при рождении.

Фактор	Дети без БЛД n=67	Дети с БЛД n=48	P
Срок гестации, нед	30,2±0,2	29,3±0,2	<0,001
Масса тела, граммы	1345±14	1172±30	<0,001
Апгар на 1-й минуте, балл:			
≤3 баллов	26 (38,8%)	29 (60,4%)	<0,05
>3 баллов	41 (61,2%)	19 (39,6%)	
БГМ 3-4 степени	12 (17,9%)	35(72,9%)	<0,001
Пневмония	26 (38,8%)	40 (83,3%)	<0,001
Сурфактантная терапия	35 (52,2%)	34 (70,8%)	-
Пневмоторакс	1 (1,2%)	2 (4,2%)	-
ПВК 1-2 степени тяжести	33 (49,2%)	32 (66,6%)	-
ПВК 3-4 степени и ПВЛ	5 (7,5%)	7 (14,6%)	-
Дофамин >7 мкг/кг/мин	19 (33,3%)	26 (56,5%)	<0,05
pH<7,15 (метаболический и смешанный) в раннем неонатальном периоде	5 (8,6%)	15(34,1%)	<0,01
pO ₂ 1 неделя жизни, мм.рт.ст.	58,5±1,5	42,1±1,6	<0,001
pO ₂ 2 неделя жизни, мм.рт.ст.	58,1±1,7	49,9±1,4	<0,001

Проанализировав состояние детей после рождения, следует отметить, что чем меньше масса тела и срок гестации, тем выше частота формирования БЛД. У выживших недоношенных детей с массой тела при рождении менее 1000г в нашем исследовании в 100% случаях развилась БЛД.

Тяжесть асфиксии при рождении имеет прямую зависимость с частотой развития БЛД в неонатальном периоде. У обследованных детей оценка по шкале Апгар менее 4 баллов на 1-й минуте жизни является достоверным фактором риска развития БЛД. БГМ 3-4 степени тяжести и пневмонии, как врожденного так и приобретенного характера, также являются фактором риска развития БЛД. Использование препаратов экзогенного сурфактанта позволило снизить смертность от РДС, но не уменьшило частоту развития хронического заболевания легких у недоношенных детей [4]. 46 обследованных детей не получало лечение сурфактантом. Развитие БЛД у них произошло в 30,4% случаев. Лечение сурфактантом было проведено 69 недоношенным младенцам, и БЛД развилось в этой подгруппе в 49,2% случаев. Тенденция к повышению частоты развития БЛД в группе больных, получавших сурфактантную терапию, может быть связана с тем, что сама эта терапия применяется у больных с более тяжелыми формами РДС. В раннем неонатальном периоде недоношенные новорожденные, у которых впоследствии развилась БЛД, нуждались в поддержке гемодинамики более высокими дозами кардиотоников. Дофамин в дозе более 7 мкг/кг/мин достоверно чаще использовался у детей, в последующем развивших БЛД.

В настоящем исследовании не было найдено зависимости увеличения частоты развития БЛД от тяжелых форм ПВК и ПВЛ.

Исследование КОС крови показало, что дети, страдающие БЛД, в течение первых 2 недель жизни имели более низкие показатели рО₂, в дальнейшем эта разница не прослеживалась. Достоверно чаще у младенцев с хроническим заболеванием легких ранний неонатальный период осложнялся метаболическим и смешанным ацидозом рН<7,15.

Одной из главных причин развития БЛД является применение ИВЛ на первой неделе жизни. Такие показатели механической вентиляции как соотношение времени вдоха к выдоху (T_{in}/T_{exp}), концентрация кислорода во вдыхаемой смеси (FiO₂%) и среднее давление в дыхательных путях (МАР) были достоверно выше у детей, у которых в последующем сформировалась БЛД, что соответствует данным литературы [4, 10]. Факторы риска развития БЛД при использовании ИВЛ у детей с ОНМТ представлены в таблице 3.

Таблица 3

Факторы риска развития БЛД при использовании ИВЛ у детей с ОНМТ при рождении.

Фактор	Дети без БЛД n=67	Дети с БЛД n=48	P
P _{insp} мм.рт.ст. при поступлении	18,6±0,3	19,3±0,4	0,07
T _{in} /T _{exp} , при поступлении	1/3,98±0,36	1/2,83±0,14	<0,05
МАР мм.рт.ст., при поступлении	6,2±0,2	7,2±0,2	<0,01
FiO ₂ %, при поступлении	46,4±1,7	54,9±2,4	<0,01
P _{insp} мм.рт.ст., 1 неделя	17,3±0,3	18,0±0,5	-
T _{in} /T _{exp} , 1 неделя	1/8,8±0,6	1/5,89±0,51	<0,001
МАР мм.рт.ст., 1 неделя	4,2±0,2	5,4±0,2	<0,001
FiO ₂ %, 1 неделя	33,1±1,0	42,0±1,8	<0,01

Данные таблицы 3 свидетельствуют о том, что для адекватной респираторной поддержки дети, у которых в последующем развилась БЛД, требовали более жестких режимов ИВЛ в раннем неонатальном периоде.

Многие исследователи указывают на большую частоту отклонений в нервно-психическом развитии у детей, страдавших БЛД [2, 9]. Данные нашего исследования отражены на рисунке 1.

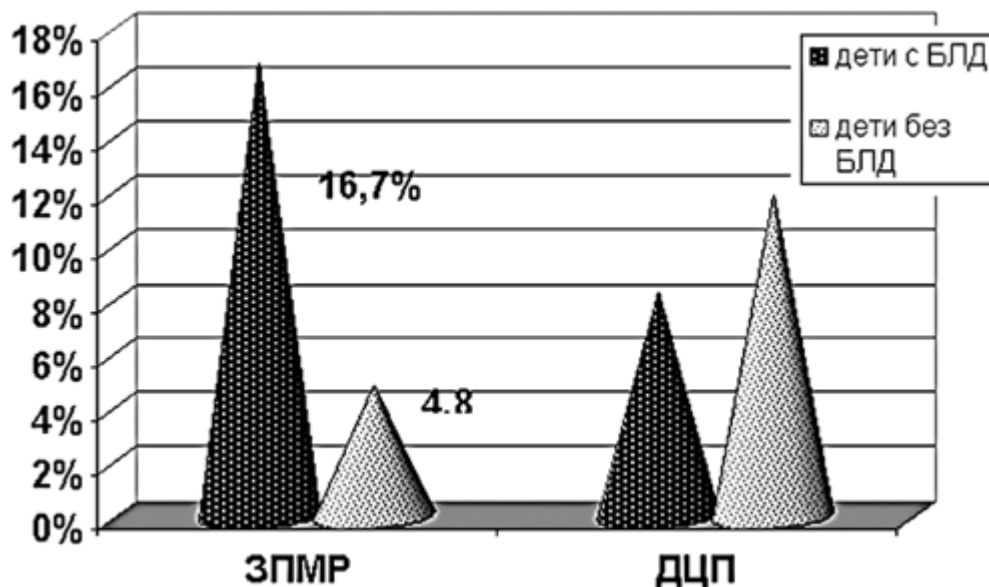


Рисунок 1

Влияние БЛД на частоту неврологических отклонений у детей с ОНМТ при рождении.

Как свидетельствуют полученные данные, дети с БЛД достоверно чаще к 3 годам страдают задержкой психомоторного развития (ЗПМР) ($P < 0,05$).

По данным литературы, дети, имевшие БЛД, в последующем отстают в массе тела и росте в течение первого года жизни [3, 5]. Полученные результаты нашего исследования позволяют сделать вывод, что и в 1 год и в 3 года дети, имевшие БЛД в анамнезе, отстают в физическом развитии. Данные физического развития детей приведены в таблице 4.

Таблица 4

Физическое развитие детей с ОНМТ при рождении в течение первых 3-х лет жизни.

Признак	Дети без БЛД n = 67	Дети с БЛД n = 48	P
Масса тела в 1 год, кг	9,1±0,1	8,1±0,1	<0,001
Длина тела в 1 год, см	72,5±0,4	70,3±0,4	<0,001
Масса тела в 3 года, кг	14,7±0,8	12,6±0,2	<0,05
Длина тела в 3 года, см	93,1±0,8	91,9±0,7	-

Что касается уровня заболеваемости, то катамнестические исследования демонстрируют, что к 3 годам жизни дети с БЛД практически не отличаются по частоте респираторных заболеваний от детей, не имевших хронического заболевания легких [2, 7]. Это подтверждается и нашими исследованиями. Частота заболеваемости респираторными инфекциями и пневмонией не имеет достоверных различий у детей с БЛД в анамнезе и без нее. Кроме того, не отмечено и увеличение числа часто и длительно болеющих детей в группе с БЛД. Частота же госпитализаций, связанных с ОРВИ и пневмонией у детей с БЛД в анамнезе, значительно выше на первом году жизни по сравнению с детьми, находившимися на ИВЛ, но у которых не развилась БЛД. Данные о заболеваемости и госпитализации приведены в таблице 5.

Таблица 5

Заболеваемость ОРВИ и пневмонией у детей с ОНМТ при рождении в зависимости от наличия БЛД в анамнезе.

Заболеваемость	Дети без БЛД n=67	Дети с БЛД n=48	P
ОРВИ, 1 год жизни, дни	21,8±2,1	23,4±2,0	-
ОРВИ, 2 год жизни, дни	24,1±2,4	22,8±1,9	-
ОРВИ, 3 год жизни, дни	21,8±1,7	23,4±2,3	-
Частота пневмонии, 1 год жизни	7(10,4%)	5(10,4%)	-
Частота пневмонии, 2 год жизни	3 (4,5%)	3(6,3%)	-
Частота пневмонии, 3 год жизни	3 (4,5%)	2 (4,2%)	-
Госпитализация, 1 год жизни	15(22,4%)	26(54,2%)	<0,001
Госпитализация, 2 год жизни	7 (10,4%)	9 (18,7%)	-
Госпитализация, 3 год жизни	8 (11,9%)	3 (6,3%)	-

Выводы.

1. Таким образом, факторами риска развития БЛД являются:

- низкие масса тела и срок гестации;
- оценка по шкале Апгар менее 4 баллов на 1 минуте жизни;
- БГМ 3-4 степени тяжести;
- пневмония в периоде новорожденности;
- применение дофамина в дозе более 7 мкг/кг/мин;
- смешанный и метаболический ацидоз (рН<7,15) в раннем неонатальном периоде;
- параметры ИВЛ - высокое среднее давления в дыхательных путях, сниженное соотношение времени вдоха и выдоха и повышенная концентрация кислорода в течение раннего неонатального периода.

2. БЛД способствует развитию задержки психомоторного и физического развития к 3 годам жизни, но не увеличивает частоту ДЦП.

3. БЛД не ассоциируется с увеличением заболеваемости органов дыхания в течение первых 3-х лет жизни, однако приводит к более тяжелому течению этих заболеваний, влекущему за собой более частую необходимость в госпитализации.

Литература

1. Виктор В.Х. Респираторные расстройства у новорожденных / В.Х. Виктор. – Москва, 1989. – 175с.
2. Bohm B. Cognitive development at 5,5 years of children with chronic lung disease of prematurity / B. Bohm, M. Katz-Salamon // Archive Disease Child Fetal Neonatal. – 2003. - Vol.88. - P.101-104.
3. Doyle L.W. Outcome to 8 years of infants <1000g birthweight relationship with neonatal ventilator and oxygen therapy / L.W. Doyle, W.H. Kitcher, C.W. Ford // J Pediatrics Child Health. – 1991. - Vol.27. – P.184-188.

4. Jobe A..H. Bronchopulmonary Dysplasia / A.H. Jobe, E. Bancalari // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2001. – Vol.163. – P.1723-1729.
5. Huysman W.A. Growth and body composition in preterm infants with BLD / W.A. Huysman., M. Ridder., N.C. Bruin // Archive Disease Child Fetal Neonatal. – 2003. - Vol.88. - P.46-51.
6. Katz–Salamon M. Early motor and mental development in very preterm infants with chronic lung disease / M. Katz–Salamon, E.M. Gernor, B. Sonsson // Archives of Disease in Child Fetal Neonatal. – 2000. – Vol.83. – P.1-6.
7. Kennedy J.D. Lung function outcome in children of premature birth / J.D. Kennedy // Journal of Pediatrics and Child Health. – 1999. - Vol.35. - P.516-521.
8. Parker R.A. Improved survival accounts for most, but not all of the increase in bronchopulmonary dysplasia / R.A. Parker, D.P. Lindstrom., R.B. Cotton // Pediatrics. – 1992. – Vol.90. – P. 663-668.
9. Singer L. Longitudinal study of developmental outcome of infants with bronchopulmonary dysplasia and very low birth weight / L. Singer, T. Yamashita, L. Lilien // Pediatrics. – 1997. - Vol.100. - P.987-993.
10. Thorkelsson T. Respiratory disorders of the newborn / T. Thorkelsson, A. Dagbjartsson. - Texbook of Perinatal Medicine. – 1998, Vol.1. – P.42-53.