

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИИ У НОВОРОЖДЕННЫХ С СИНДРОМОМ ПОЛИОРГАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Е. Серебрякова, кандидат медицинских наук,
Д. Волосников, доктор медицинских наук, профессор
Южно-Уральский государственный медицинский университет,
Челябинск
E-mail: doctor-hit@yandex.ru

Изучены частота, вероятность и возможность прогнозирования бронхолегочной дисплазии у новорожденных с синдромом полиорганной недостаточности при определении количества нормобластов в периферической крови.

Ключевые слова: новорожденные, синдром полиорганной недостаточности, бронхолегочная дисплазия, нормобласты в периферической крови.

По мере снижения неонатальной смертности среди детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении роль бронхолегочной дисплазии (БЛД) как фактора, влияющего на прогноз для здоровья и жизни в постнеонатальный период, значительно увеличивается [3]. Современное представление о БЛД как о самостоятельной нозологической форме, в патогенезе которой важным фактором является воспаление, позволяет обсуждать данную нозологию в рамках одного из значимых исходов синдрома полиорганной недостаточности (СПОН), системный воспалительный ответ при котором является основным звеном патогенеза [3, 8, 11, 12]. Как известно, у новорожденных, особенно недоношенных, самые высокие показатели заболеваемости и смертности от СПОН [1, 4]. Таким образом, у новорожденных СПОН и БЛД объединяет определенная общность этиологии и патогенеза. Оптимальная терапия СПОН, лечение и профилактика БЛД у новорожденных являются актуальными проблемами, и их эффективное решение позволит снизить смертность и стоимость лечения детей с данной патологией.

Мы изучали частоту и вероятность возникновения БЛД у новорожденных со СПОН с целью оценки возможности прогнозирования БЛД в неонатальном периоде на основе определения количества нормобластов (НБ) в периферической крови.

Исследование проведено на базе Челябинской областной детской клинической больницы. В исследовании участвовали 453 новорожденных, поступивших в раннем неонатальном периоде в отделения реанимации и интенсивной терапии. Критерием включения в исследование

была недостаточность 2 и более систем органов при поступлении, а критериями исключения из него – наличие у новорожденного хромосомных аномалий и его пребывание в больнице <48 ч. У всех включенных в исследование ежедневно оценивали тяжесть СПОН по шкале NEOMOD [9]. Подсчет НБ осуществляли в мазке периферической крови, окрашенной по Романовскому–Гимзе, при анализе лейкоцитарной формулы, выражая количество НБ по отношению к 100 лейкоцитам.

Статистическая обработка материала проведена с использованием непараметрических методов. Количественные данные представлены в формате Me (медиана), интерквартильный размах – UQ–LQ (25–75%, процентиля). Для оценки информативности и клинической значимости параметров системы эритрона проведен ROC-анализ [2, 5].

Среди включенных в исследование мальчиков было 269 (59,4%), девочек – 184 (40,6%). Недоношенных было 297 (65,6%) новорожденных, детей с малой массой тела при рождении – 281 (62%), в том числе с низкой – 189 (41,7%), очень низкой – 67 (14,8%) и экстремально низкой – 25 (5,5%).

Новорожденные (n=175) с максимальной оценкой по шкале NEOMOD в раннем неонатальном периоде ≤4 балла (умеренные проявления СПОН) составили 1-ю группу, с максимальной оценкой ≥5 баллов (тяжелые проявления СПОН) – 2-ю (n=197), с летальным исходом (n=81) – 3-ю группу. Среди новорожденных 3-й группы максимальную оценку по шкале NEOMOD в раннем неонатальном периоде <5 баллов имели всего 4 (4,9%) новорожденных, т.е. у 95% из них были тяжелые проявления СПОН.

Распределение включенных в исследование новорожденных по полу, сроку гестации, массе тела при рождении в группах представлено в табл. 1.

Группы были сопоставимы по полу детей; различия касались массы тела при рождении и срока гестации в зависимости от исхода; в группе умерших новорожденных масса тела при рождении и гестационный возраст были ниже, чем у выживших (см. табл. 1).

Соматический и акушерско-гинекологический анамнез матерей обследованных часто был отягощен; в основном отмечались хронические заболевания, курение, медицинские аборт. Течение беременности осложнялось такими состояниями, как угроза ее прерывания, анемия, кольпит, гестоз, острые респираторные заболевания. Большинство детей были рождены от повторных беременностей и повторных родов. Оперативное родоразрешение по экстренным показаниям имело место более чем в 40% случаев; наиболее частой его причиной являлась преждевременная отслойка плаценты.

Асфиксия как этиологический фактор СПОН установлена у 281 (62%) новорожденных. Респираторный дистресс-синдром как этиологический фактор СПОН выявлен у 387 (85,4%) детей, неонатальный сепсис в качестве этиологического фактора СПОН – у 126 (26,8%), внутриутробная инфекция диагностирована у 38 (8,4%). Те или иные врожденные

Характеристика обследованных с учетом группы

Таблица 1

Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа	p
Мальчики/девочки	101/74	118/79	50/31	0,8
Гестационный возраст, нед	35 (32–38)	34 (31–38)	32 (30–36)	0,01
Масса при рождении, г	2200 (1660–3100)	2160 (1580–2990)	1780 (1400–2400)	0,002

пороки развития (ВПР) выявлены у 20,6% обследованных. Оперативное вмешательство было выполнено в 22,5% случаев (без различий по частоте в зависимости от группы), наиболее частым показателем к его проведению явились ВПР.

Диагноз БЛД был установлен у 89 (23,9%) из 372 выживших новорожденных. Диагностическим его критерием считали потребность в оксигенотерапии у новорожденного в постнатальном возрасте в течение ≥ 28 дней. Для уточнения необходимости в оксигенотерапии проводили пробу с комнатным воздухом (падение $\text{SaO}_2 < 92\%$ при дыхании комнатным воздухом в течение 30 мин) [3]. БЛД при умеренных проявлениях СПОН была выявлена у 17 (9,7%) детей (1-я группа) и при тяжелых проявлениях – у 72 (36,6%) обследованных (2-я группа; $p < 0,001$). Таким образом, риск развития БЛД у новорожденных с тяжелыми проявлениями СПОН был в 3,8 раза выше, чем при умеренных его проявлениях. Классическая форма БЛД установлена в 86,5% случаев, новая форма – в 3,4%, БЛД доношенных новорожденных – в 10,1%. Тяжесть БЛД определяли в 36 нед постконцептуального возраста у новорожденных с гестационным возрастом < 32 нед, и на 56-й день или при выписке – у новорожденных с гестационным возрастом ≥ 32 нед [3]. Легкая степень БЛД установлена в 72,7% случаев, среднетяжелая – в 20,1%, тяжелая – в 7,2% случаев. Гестационный возраст детей с БЛД составил 30 нед (29–32 нед), масса тела при рождении – 1520 г (1120–1820 г), т.е. большинство новорожденных с развившейся БЛД имели низкую, очень низкую и экстремально низкую массу тела. Средняя длительность респираторной поддержки в группе детей с БЛД составила 20 сут (15–30 сут), средняя длительность потребности в кислороде – 40 сут (32–50 сут), т.е. развитие БЛД у новорожденных со СПОН способствовало увеличению длительности их пребывания в отделении интенсивной терапии и в стационаре в целом.

Летальность среди обследованных новорожденных составила 17,9%. В структуре патологоанатомического диагноза в качестве первоначальной причины смерти наиболее часто указывались респираторный дистресс-синдром, внутриутробная инфекция, сепсис, ВПР. Признаки IV стадии БЛД при патоморфологическом исследовании среди умерших в возрасте ≥ 28 дней выявлены у 20 из 26 новорожденных, в 3 случаях диагноз бронхолегочной дисплазии был указан в качестве первоначальной причины смерти, в остальных – в качестве сопутствующего диагноза, осложнения или фонового заболевания.

Целесообразность прогнозирования высокого риска БЛД до окончания неонатального периода позволяет начать терапию БЛД в неонатальном периоде и тем самым снизить тяжесть БЛД и стоимость лечения новорожденного за счет сокращения длительности респираторной поддержки и оксигенотерапии. В 2002 г. Американской академией педиатрии было рекомендовано исключительно ситуационное назначение системных глюкокортикостероидов (ГКС). Отмечена эффективность такого назначения в качестве одного из лечебных мероприятий при БЛД у новорожденных и в позднем неонатальном периоде в группе с высоким риском БЛД (снижение смертности). По данным ряда исследований,

при назначении таким новорожденным коротких курсов и низких доз системных ГКС уменьшается вероятность развития у них неблагоприятных побочных эффектов данных препаратов [3, 8, 12].

В нашем исследовании системное использование ГКС отмечено у 30,5% новорожденных (средняя его длительность составила 4 сут, средняя доза – 0,1 мг/кг/сут). В группе с умеренными проявлениями СПОН системные ГКС назначали 23% новорожденных, с тяжелыми проявлениями – 41%, в группе с летальным исходом – 25%. Статистический анализ показал, что у выживших новорожденных с тяжелыми проявлениями СПОН системные ГКС назначали чаще, чем в группе с летальным исходом ($p = 0,01$).

В качестве маркеров, позволяющих оценить прогноз БЛД, в нашем исследовании использована оценка количества НБ в мазке периферической крови. Следует отметить, что появление в периферической крови предшественников эритроцитов, содержащих ядро (НБ), является особенностью функционирования системы эритрона в экстремальных условиях. Единичные НБ встречаются в периферической крови здоровых новорожденных в 1-е сутки после рождения, количество НБ увеличивается со снижением гестационного возраста. По данным многих исследований, количество НБ в периферической крови новорожденных коррелирует с тяжестью асфиксии, оценкой по шкале Апгар, риском внутрижелудочковых кровоизлияний, ретинопатии, летальным исходом в перинатальном периоде [6, 7, 10].

Данные о чувствительности, специфичности, клинической значимости оценки количества НБ в мазке периферической крови новорожденных со СПОН в отношении прогнозирования риска БЛД, полученные в ходе ROC-анализа, представлены в табл. 2. Показатель AUC (area under curve) является численным выражением клинической значимости диагностического теста: его значение в пределах 0,5–0,6 свидетельствует о неудовлетворительном качестве диагностического теста, 0,6–0,7 – о среднем его качестве, 0,7–0,8 – о хорошем, 0,8–0,9 – очень хорошем, 0,9–1,0 – отличном качестве [2].

Как видно из табл. 2, оценка количества НБ в мазке периферической крови обследованных по окончании раннего неонатального периода и в позднем неонатальном периоде продемонстрировала среднее и хорошее качество диагностического теста. Таким образом, этот показатель может быть использован для прогнозирования риска БЛД у новорожденных со СПОН и обоснования системного назначения ГКС в позднем неонатальном периоде новорожденным с высоким риском БЛД. Высокая специфичность данных параметров системы эритрона в отношении риска БЛД позволяет избежать гипердиагностики.

Таблица 2
Информативность и клиническая значимость определения НБ в неонатальном периоде при прогнозировании риска БЛД у новорожденных со СПОН

период определения, сут	Показатель НБ		Чувствительность, %	Специфичность, %	AUC
	значение, на 100 лейкоцитов				
7-е	>1		62,9	71,4	0,711
11-е	>0		77,5	91,2	0,842
15-е	>0		62,9	95,1	0,791
20-е	>0		34,8	97,5	0,660

БЛД встречается более чем у 20% новорожденных со СПОН. Наиболее распространена ее классическая форма; более чем у 70% новорожденных в исходе СПОН развивается легкая форма БЛД. Вероятность возникновения БЛД у новорожденных с тяжелыми проявлениями СПОН в раннем неонатальном периоде выше, чем у новорожденных с умеренными проявлениями СПОН. У большинства новорожденных, перенесших СПОН с исходом в БЛД, имелась очень низкая и экстремально низкая масса тела при рождении. Признаки IV стадии БЛД выявляют при патоморфологическом исследовании у большинства новорожденных со СПОН, умерших по окончании неонатального периода. Выявление в неонатальном периоде новорожденных с высоким риском БЛД и назначение лечения БЛД в позднем неонатальном периоде позволит снизить смертность новорожденных от БЛД, а также стоимость лечения за счет снижения длительности респираторной и кислородной поддержки, что позволит сократить длительность пребывания новорожденных в отделениях интенсивной терапии и в целом – пребывания их в стационаре.

Литература

1. Александрович Ю.С., Нурмагамбетова Б.К., Пшениснов К.В. и др. Особности течения синдрома полиорганной недостаточности у доношенных и недоношенных новорожденных // *Вопр. практ. педиатрии.* – 2009; 4 (1): 14–6.
2. Власов В.В. Эффективность диагностических исследований / М.: Медицина, 1988; 253 с.
3. Овсянников Д.Ю. Организация медицинской помощи детям с бронхолегочной дисплазией: проблемы и решения // *Вопр. практ. педиатрии.* – 2011; 6 (4): 37–45.
4. Пшениснов К.В., Андреев В.В., Череватенко Р.И. и др. Принципы оказания помощи новорожденным в критическом состоянии на этапе межгоспитальной транспортировки // *Скорая мед. помощь.* – 2011; 2: 31–6.
5. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение прикладных программ Statistica / М.: МедиаСфера, 2002; 312 с.
6. Стоцкая Г.Е., Литвинова А.М., Пестряева Л.А. Особенности гемопозза в раннем неонатальном периоде у детей с экстремально низкой массой тела при рождении // *Педиатрия.* – 2010; 89 (1): 37–41.
7. Christensen R., Henry E., Andres R. et al. Reference ranges for blood concentrations of nucleated red blood cells in neonates // *Neonatology.* – 2011; 99 (4): 289–94.
8. Halliday H., Ehrenkranz R., Doyle L. Late (>7 days) postnatal corticosteroids for chronic lung disease in preterm infants // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2009; 21 (1): CD001145.
9. Janota J., Simak J., Stranak Z. et al. Critically ill newborns with multiple organ dysfunction: assessment by NEOMOD score in a tertiary NICU // *Ir. J. Med. Sci.* – 2008; 177 (1): 11–7.
10. Kil T., Han J., Kim J. et al. LimA study on the measurement of the nucleated red blood cell (nRBC) count based on birth weight and its correlation with perinatal prognosis in infants with very low birth weights // *Korean J. Pediatr.* – 2011; 54 (2): 69–78.
11. Kirkpatrick C., Gando S. Microvascular thrombosis and multiple organ dysfunction syndrome // *Crit. Care Med.* – 2010; 38 (2): 35–42.
12. Watterberg K. Evidence-based neonatal pharmacotherapy: postnatal corticosteroids // *Clin. Perinatol.* – 2012; 39 (1): 47–59.

PREDICTION OF BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA IN NEWBORN INFANTS WITH MULTIPLE ORGAN DYSFUNCTION

E. Serebryakova, Candidate of Medical Sciences; Professor D. Volosnikov, MD South Ural State Medical University, Chelyabinsk

The incidence, probability and possibility of predicting bronchopulmonary dysplasia were studied in newborn infants with multiple organ dysfunction while determining the count of normoblasts in their peripheral blood.

Key words: newborn infants, multiple organ dysfunction, bronchopulmonary dysplasia, peripheral blood normoblasts.