

УДК 616.131-008.331.1-053.3-092:612.017.1:616.233

Г.С. Сенаторова, О.Л. Логвінова

Харківський національний медичний університет

РАННІ КЛІНІЧНІ МАРКЕРИ ЛЕГЕНЕВОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ДІТЕЙ З БРОНХОЛЕГЕНЕВОЮ ДИСПЛАЗІЄЮ

Проведено 226 спостережень за дітьми у віці 1–36 місяців з бронхолегеневою дисплазією (БЛД) у періоді ремісії захворювання. Виявлено, що інформативними ранніми клінічними маркерами легеневої гіпертензії (ЛГ) вважають комбінацію наступних ознак: тахікардію (лямбда Уїлкса – 0,336; F-викл. – 967,141; $p < 0,001$), ціаноз (лямбда Уїлкса – 0,329; F-викл. – 282,98; $p < 0,001$), появу синкопе (лямбда Уїлкса – 0,330; F-викл. – 19,53; $p < 0,001$) та диспноє (лямбда Уїлкса – 0,326; F-викл. – 350,94; $p < 0,001$), наявність акценту II тону над легеневою артерією (лямбда Уїлкса – 0,333; F-викл. – 712,78; $p < 0,001$). Методом регресійного аналізу розроблено алгоритм, за яким за сукупністю критеріїв визначають ймовірності формування ЛГ у дитини з БЛД. Компоненти алгоритму діагностуються за принципом бальної оцінки кожного критерію та визначення загальної суми балів. При набраній сумі балів ≥ 5 визначають ймовірність формування ЛГ у дитини з БЛД і дитину направляють для проведення доплерехокардіографії. В умовах поліклініки та стаціонара рекомендовано використовувати алгоритм визначення ймовірності розвитку ЛГ, що підвищить чутливість та специфічність визначення ЛГ та попередить розвиток серцевої недостатності у дітей з БЛД.

Ключові слова: бронхолегенева дисплазія, легенева гіпертензія, діти.

За даними European Society of Cardiology, бронхолегенева дисплазія (БЛД) займає 1/4 частину в структурі етіології легеневої гіпертензії (ЛГ) у дітей. За результатами досліджень Університету Колорадо, завершених у 2012 році, кожна друга дитина з тяжкою ЛГ на тлі БЛД може померти на першому році життя. Поряд з цим, своєчасне виявлення ЛГ сприяє зниженню ризику фатального кінця [1–4].

Діагностика ЛГ включає наступні етапи: підозра на захворювання за клінічними симптомами (диспноє, пресинкопе/синкопе, швидка втомлюваність, біль у ділянці серця, запаморочення, тахікардія, набряк); встановлення діагнозу за результатами додаткових досліджень: електрокардіографії (ЕКГ), рентгенографії легень, доплерехокардіографії (Д-ЕхоКГ); визначення класу та типу ЛГ за даними додаткових методів обстеження [5–10]. Дані критерії щодо діагностики і менеджменту ЛГ у дітей були прийняті у

2012 році Consortium pediatric advisory committee. Легеневу гіпертензію виявляли методом катетеризації правих відділів при підвищенні тиску в легеневій артерії (pulmonary arterial pressure, PAP) ≥ 25 мм рт. ст. під час спокою та ≥ 30 мм рт. ст. при неспокої дитини. За рекомендаціями робочої групи Європейських суспільств, для визначення ЛГ використовують рівень середнього тиску у легеневій артерії, оцінений методом Д-ЕхоКГ, який значно корелює з результатами катетеризації правих відділів [8, 11–13].

На жаль, протокол надання медичної допомоги дітям з БЛД в Україні відсутній. За рекомендаціями експертів робочих груп Європейських суспільств (2009): European Society of Cardiology, European Respiratory Society та International Society of Heart and Lung Transplantation – щодо діагностики та лікування ЛГ, остання має клінічні маркери, до яких відносяться диспноє, синкопе та ціаноз [8]. Експерти відмічають відносно

© Г.С. Сенаторова, О.Л. Логвінова, 2014

низьку інформативність клінічних критеріїв у дітей із БЛД, тому виявлення ЛГ при огляді низьке, що призводить до розвитку серцевої недостатності [13–15]. Спеціалізовані дослідження: катетеризацію серця і Д-ЕхоКГ, які визначають наявність ЛГ, – проводять рідко [11, 16].

Мета дослідження – вдосконалення ранньої діагностики розвитку легеневої гіпертензії у дітей з бронхолегеневою дисплазією шляхом визначення ранніх клінічних маркерів та розробки алгоритму ймовірності формування легеневої гіпертензії за клінічними ознаками.

Матеріал і методи. Проведено 226 спостережень дітей у віці 1–36 місяців з БЛД у періоді ремісії захворювання у центрі діагностики і лікування бронхолегеневої дисплазії КЗОЗ «Обласна дитяча клінічна лікарня» (головний лікар – Г.Р. Муратов) за період 2007–2013 років. Діагноз бронхолегенева дисплазія встановлений згідно з міжнародною класифікацією хвороб Х перегляду. Всім обстеженим проводили Д-ЕхоКГ за А. Kitabatake та за рекомендаціями Європейських суспільств (2009) при наявності підвищення *mean-PAP* ≥ 25 мм рт. ст. під час спокою та ≥ 30 мм рт. ст. при неспокої дитини визначали ЛГ. Залежно від наявності ЛГ діти були розподілені на групи. В основній групі було 73 спостереження [(39,8 \pm 0,27) %] дітей з БЛД, у яких була виявлена ЛГ. Групу порівняння становили 153 спостереження

[(60,20 \pm 0,14) %] за пацієнтами з БЛД без ЛГ. Після розподілу аналізували клінічні ознаки ЛГ, рекомендовані експертами робочих груп Європейських суспільств (2009). До цих ознак належали: диспное, пресинкопе/синкопе, швидка втомлюваність, біль у ділянці серця, тахікардія, набряк. На основі зіставлення інструментальних та клінічних симптомів за допомогою багатофакторного регресійного аналізу розроблено алгоритм визначення ймовірності формування ЛГ у дитини з БЛД. Статистична обробка даних проведена за допомогою програми «Statistica-6».

Результати та їх обговорення. У хворих на БЛД обох груп найбільш часто спостерігалось диспное, що пояснюється неможливістю відокремити респіраторну та кардіоваскулярну етіологію симптому у дитини раннього віку (табл. 1).

Тахікардія визначена у невеликій кількості дітей в обох групах, але при детальному аналізі доведена значна кореляція перевищення частоти серцевих скорочень (ЧСС) >30 % з наявністю ЛГ ($r=0,876$). Маркерним щодо ЛГ у дітей з БЛД є відсоток перевищення ЧСС, а не симптом тахікардії. При аналізі розповсюдженості ціанозу у обстежених дітей доведена значна пряма залежність периферичного ($r=0,756$) і тотального ціанозу ($r=0,986$) від наявності ЛГ. З ціанозом носогубного трикутника виявлена низька кореляція ЛГ ($r=0,286$). Набряки достовірно частіше зустрічались у дітей з БЛД та ЛГ. Водночас даний симптом

Таблиця 1. Частота виявлення клінічних симптомів у дітей з бронхолегеневою дисплазією на тлі легеневої гіпертензії та без останньої

Симптом	Основна група (n=73)		Група порівняння (n=153)		p
	абс.	%	абс.	%	
Диспное	71	97,08 \pm 0,08	131	85,63 \pm 0,11	<0,05
Тахікардія	9	12,30 \pm 0,27	8	5,20 \pm 0,43	<0,05
Ціаноз	32	43,90 \pm 0,11	56	36,60 \pm 0,27	<0,05
Синкопе	6	8,20 \pm 0,33	1	0,65 \pm 0,52	<0,05
Швидка втомлюваність	56	76,7 \pm 0,1	98	64,05 \pm 0,18	<0,05
Біль у ділянці серця	–	–	–	–	–
Набряки	6	8,20 \pm 0,33	–	–	<0,001
Посилена пульсація у ділянці серця	8	10,90 \pm 0,29	–	–	<0,001
Акцент II тону над легеневою артерією	25	34,2 \pm 0,1	–	–	<0,001
Систолічний шум легеневого вигнання вздовж лівого краю грудини	14	19,10 \pm 0,24	–	–	<0,001

не можна вважати раннім клінічним маркером через появу набряків у пізній стадії хвороби. Всі 6 дітей з БЛД та набряками на тлі ЛГ мали фатальний наслідок захворювання. Відсутність у обстежених скарг на біль у ділянці серця ми пояснюємо раннім віком пацієнтів.

При огляді тільки у 8 [(10,90±0,29) %] пацієнтів основної групи відмічалась посилена пульсація у II міжребер'ї зліва та у епігастральній ділянці, зумовлена гіпертрофією правого шлуночка. Характерний для ЛГ II тон над легеневою артерією був посиленним у 1/4 хворих. І тільки у 1/6 пацієнтів основної групи вислуховувався систолічний шум легеневого вигнання вздовж лівого краю грудини.

Слід зазначити, що клінічні критерії поодиночі мають низьку специфічність для дітей з БЛД. Диспное – неспецифічне через наявність дихальної недостатності. У хворих з БЛД часто має місце коморбідна патологія центральної нервової системи, що обмежує можливості визначення етіології ціанозу і синкопе [17, 18]. У зв'язку з цим наявність алгоритму визначення ймовірності ЛГ на основі клінічних критеріїв може підвищити ефективність і чутливість діагностики. За результатами багатофакторного дискримінаційного регресійного аналізу клінічних даних 226 спостережень нами була виявлена комбінація ранніх маркерів ЛГ у дитини з БЛД (табл. 2).

Методом регресійного аналізу розроблений алгоритм визначення ймовірності формування ЛГ у дитини з БЛД, який критеріально відповідає рекомендаціям робочої групи Європейських суспільств щодо діагностики та лікування ЛГ (табл. 3). Відмінність полягає в

тому, що його компоненти діагностуються за принципом бальної оцінки кожного критерію та визначення загальної суми балів

Згідно з алгоритмом кожний пацієнт з БЛД під час чергового огляду на амбулаторно-поліклінічному етапі оцінюється за 5 критеріями. Кожний критерій має оціночну шкалу від 0 до 3 балів. Після оцінки кожного із 5 критеріїв підраховується загальна сума балів. При набраній сумі балів ≥ 5 визначають ймовірність формування ЛГ у дитини з БЛД і дитину направляють для проведення Д-ЕхоКГ. При загальній сумі балів < 5 дитина спостерігається згідно з графіком залежно від ступеня тяжкості БЛД.

Надійність та обґрунтованість алгоритму визначення ймовірності формування ЛГ спостерігали у 102 дітей з БЛД. Нами були проведені тести на чутливість, специфічність методу та визначено індекс концентрації.

$$\text{Чутливість методу} = A/(A+C) \cdot 100 \% = 64/(4+64) = 94,2 \%,$$

де А – діти з БЛД, у яких діагностовано ймовірність ЛГ за клінічними ознаками та виявлена ЛГ за методом Д-ЕхоКГ;

А+С – дійсна кількість дітей з ЛГ на тлі БЛД.

$$\text{Специфічність методу} = B/(B+D) \cdot 100 \% = 38/(4+38) = 90,47 \%,$$

де В – діти з БЛД, у яких не виявлена ЛГ за клінічними ознаками та за методом Д-ЕхоКГ; В+D – дійсна кількість дітей без ЛГ на тлі БЛД.

$$\text{Індекс концентрації} = (A/(A+C)) / (B/(B+D)) = 0,96.$$

Таким чином, виявлено високу чутливість та ефективність алгоритму визначення ймовірності ЛГ за клінічними ознаками у дитини з БЛД, що є важливим для впровадження у

Таблиця 2. Аналіз дискримінації клінічних симптомів від наявності ЛГ* у дітей з БЛД (Уїлкса лямбда – 0,326; F-викл. – 1,312)

Симптом	Лямбда Уїлкса	F-виключення	p
Тахікардія	0,336	967,141	<0,001
Ціаноз	0,329	282,98	<0,001
Синкопе	0,330	19,53	<0,001
Диспное	0,326	350,94	<0,001
Набряки	0,301	0,934	>0,05
Посилена пульсація у ділянці серця	0,295	1,09	>0,05
Акцент II тону над легеневою артерією	0,333	712,78	<0,001
Систолічний шум легеневого вигнання вздовж лівого краю грудини	0,309	0,995	>0,05

* Легенево гіпертензію визначали за А. Kitabatake за методом Д-ЕхоКГ.

Таблиця 3. Алгоритм визначення ймовірності ЛГ за клінічними ознаками у дитини з БЛД

Клінічні критерії	Бали
1. Диспное	
немає	- 0
при фізичному навантаженні	- 1
епізодичне при фізичному навантаженні та під час спокою	- 2
постійне значне	- 3
2. Ціаноз	
немає	- 0
ціаноз носогубного трикутника під час неспокою	- 1
периферичний під час неспокою	- 2
постійний у спокої	- 3
3. Пресинкопе/синкопе	
немає	- 0
під час фізичного навантаження	- 1
під час спокою	- 2
4. Тахікардія (у стані спокою)	
немає	- 0
тахікардія, але ЧСС перевищує норму < 30 %	- 1
ЧСС перевищує норму на 30–50 %	- 2
ЧСС перевищує норму > 50 %	- 3
5. Акцент II тону над легеневою артерією	
немає	- 0
визначається	- 3
Загальна кількість балів за клінічними критеріями	

практику. Виявлена висока здатність до згущення фактичних хворих на ЛГ серед дітей з БЛД, що доведено високим індексом концентрації.

Висновки

1. Інформативними ранніми клінічними маркерами легеневої гіпертензії у дитини з бронхолегеневою дисплазією можна вважати комбінацію наступних ознак: ступеня тахікар-

дії і ціанозу, умов появи синкопе та диспное, наявність акценту II тону над легеневою артерією.

2. В умовах поліклініки та стаціонара рекомендовано використовувати алгоритм визначення ймовірності розвитку легеневої гіпертензії, що підвищить чутливість та специфічність її визначення та попередить розвиток серцевої недостатності у дітей з бронхолегеневою дисплазією.

Список літератури

1. Агапатов Л. И. Диагностика легочной гипертензии у детей / Л. И. Агапатов, Ю. М. Белозеров // Педиатрия и детская хирургия. – 2010. – Т. 1. – С. 87–90.
2. Молекулярно-генетические механизмы развития и современные методы лечения легочной артериальной гипертензии у детей / А. П. Волосовец, А. Е. Абатуров, Л. Л. Петренко, Е. Л. Кривуша // Здоровье ребенка. – 2010. – Т. 3 (24). – С. 131–137.
3. Волосовец А. П. Молекулярно-генетические механизмы развития и современные методы лечения легочной артериальной гипертензии у детей / А. П. Волосовец, А. Е. Абатуров, Е. А. Агафонова // Здоровье ребенка. – 2010. – Т. 4 (25). – С. 149–153.
4. Long-term outcomes in children with pulmonary arterial hypertension treated with bosentan in real-world clinical settings / D. D. Ivy, E. B. Rosenzweig, J. C. Lemarie [et al.] // Am. J. Cardiol. – 2010. – V. 106 (9). – P. 1332–1338.

5. Порядок направлення пацієнтів до закладів охорони здоров'я різних рівнів надання медичної допомоги : методичні рекомендації / Міністерство охорони здоров'я України. Український інститут стратегічних досліджень. – К., 2010. – 25 с.

6. Pharmacokinetic and clinical profile of a novel formulation of bosentan in children with pulmonary arterial hypertension: the FUTURE-1 study / M. Beghetti, S. G. Haworth, D. Bonnet [et al.] // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 2009. – V. 68 (6). – P. 948–955.

7. Clinical features of paediatric pulmonary hypertension: a registry study / R. M. Berger, M. Beghetti, T. Humpl [et al.] // *Lancet.* – 2012. – V. 379 (9815). – P. 537–546.

8. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension // *European Heart J.* – 2009. – V. 30. – P. 2493–2537.

9. Vasodilator testing with nitric oxide and/or oxygen in pediatric pulmonary hypertension / R. J. Barst, G. Agnoletti, A. Fraisse [et al.] // *Pediatr. Cardiol.* – 2010. – V. 31 (5). – P. 598–606.

10. Echocardiographic markers of elevated pulmonary pressure and left ventricular diastolic dysfunction are associated with exercise intolerance in adults and adolescents with homozygous sickle cell anemia in the United States and United Kingdom // V. Sachdev, G. J. Kato, J. S. Gibbs [et al.] // *Circulation.* – 2011. – V. 124 (13). – P. 1452–1460.

11. *Волосовец А. П.* Молекулярно-генетические механизмы развития и современные методы лечения легочной артериальной гипертензии у детей / А. П. Волосовец, А. Е. Абатуров // *Здоровье ребенка.* – 2010. – Т. 2 (23). – С. 147–150.

12. Clinical trials in neonates and children: Report of the pulmonary hypertension academic research consortium pediatric advisory committee / I. Adatia, S. G. Haworth, M. Wegner [et al.] // *Pulm. Circ.* – 2013. – V. 3 (1). – P. 252–266.

13. Survival in childhood pulmonary arterial hypertension: insights from the registry to evaluate early and long-term pulmonary arterial hypertension disease management / R. J. Barst, M. D. McGoon, C. G. Elliott [et al.] // *Circulation.* – 2012. – V. 125 (1). – P. 113–122.

14. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of oral sildenafil citrate in treatment-naive children with pulmonary arterial hypertension / R. J. Barst, D. D. Ivy, G. Gaitan [et al.] // *Circulation.* – 2012. – V. 125 (2). – P. 324–334.

15. *Barst R. J.* Children deserve the same rights we do: the need for paediatric pulmonary arterial hypertension clinical drug development / R. J. Barst // *Heart.* – 2010. – V. 96 (17). – P. 1337–1338.

16. Pulmonary arterial hypertension: a comparison between children and adults / R. J. Barst, S. I. Ertel, M. Beghetti, D. D. Ivy // *Eur. Respir. J.* – 2011. – V. 37 (3). – P. 665–677.

17. Bloodstream infections in patients with pulmonary arterial hypertension treated with intravenous prostanooids / N. Kitterman, A. Poms, D. P. Miller [et al.] // *Mayo Clin. Proc.* – 2012. – V. 87 (9). – P. 825–834.

18. Effectiveness of transition from intravenous epoprostenol to oral/inhaled targeted pulmonary arterial hypertension therapy in pediatric idiopathic and familial pulmonary arterial hypertension / L. Melnick, R. J. Barst, C. A. Rowan [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2010. – V. 105 (10). – P. 1485–1489.

А.С. Сенаторова, О.Л. Логвинова

РАННИЕ КЛИНИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ДЕТЕЙ С БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ

Проведено 226 наблюдений детей в возрасте 1–36 месяцев с бронхолегочной дисплазией (БЛД) в периоде ремиссии заболевания. Обнаружено, что информативными ранними клиническими маркерами легочной гипертензии (ЛГ) считают комбинацию следующих признаков: тахикардию (лямбда Уилкса – 0,336; F-искл. – 967,141; p< 0,001), цианоз (лямбда Уилкса – 0,329; F-искл. – 282,98; p<0,001), появление синкопе (лямбда Уилкса – 0,330; F-искл. – 19,53; p<0,001) и диспноэ (лямбда Уилкса – 0,326; F-искл. – 350,94; p<0,001), наличие акцента II тона над легочной артерией (лямбда Уилкса – 0,333; F-искл. – 712,78; p<0,001). Методом регрессионного анализа разработан алгоритм, по которому по совокупности критериев определяют вероятность формирования ЛГ у ребенка с БЛД. Компоненты алгоритма диагностируются по принципу балльной оценки каждого критерия и определения общей суммы баллов. При набранной сумме баллов ≥ 5 определяют

вероятность формирования ЛГ у ребенка с БЛД и ребенка направляют для проведения доплероэхокардиографии. В условиях поликлиники и стационара рекомендуется использовать алгоритм определения вероятности развития ЛГ, что повысит чувствительность и специфичность определения ЛГ и предупредит развитие сердечной недостаточности у детей с бронхолегочной дисплазией.

Ключевые слова: бронхолегочная дисплазия, легочная гипертензия, дети.

G.S. Senatorova, O.L. Logvinova

EARLY CLINICAL MARKERS OF PULMONARY HYPERTENSION IN INFANTS WITH BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA

The 226 cases of children aged 1–36 months with bronchopulmonary dysplasia (BPD) in remission of the disease are studied. It is found, that informative early clinical markers of pulmonary hypertension (PH) is considered a combination of the following symptoms: a tachycardia (Wilks' lambda – 0,336; F-excl. – 967,141; $p < 0,001$), a cyanosis (Wilks' lambda – 0,329; F-excl. – 282,98; $p < 0,001$), a syncope (Wilks' lambda – 0,330; F-excl. – 19,53; $p < 0,001$), and a dyspnea (Wilks' lambda – 0,326; F-excl. – 350,94; $p < 0,001$), presence of an accent II tone of the pulmonary artery (Wilks' lambda – 0,333; F-excl. – 712,78; $p < 0,001$). By regression analysis of the algorithm on the set of criteria that determines the probability of formation of PH in children with BPD. The components of the algorithm are diagnosed on the basis of numerical score for each criterion, and determining an overall score. If you typed the total score of ≥ 5 , the probability of formation of PH in children with BPD and the child is sent to echocardiography. In the outpatient and inpatient is recommended to use an algorithm to determine the probability of PH, which will increase the sensitivity and specificity of the PH and prevent the development of heart failure in infants with bronchopulmonary dysplasia.

Key words: bronchopulmonary dysplasia, pulmonary hypertension, children.

Поступила 03.09.13