

НЕДОНОШЕННОСТЬ И ПЕРЕНЕСЕННАЯ В РАННЕМ ДЕТСТВЕ ИНФЕКЦИЯ НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ КАК ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ПАТОЛОГИИ У ВЗРОСЛЫХ

DOI: 10.17691/stm2017.9.1.17

УДК 616.24–002.36–053.34.37+053.31–06:616.24–002.31.4–053.8

Поступила 31.07.2016 г.

© М.А. Карнаушкина, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии №2¹;
 А.Д. Струтынская, студент²;
 Д.Ю. Овсянников, д.м.н., зав. кафедрой педиатрии Медицинского института³

¹Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, 119991, ул. Большая Пироговская, 2/4;

²Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, 117997, ул. Островитянова, 1;

³Российский университет дружбы народов, Москва, 117198, ул. Миклухо-Маклая, 6

Цель исследования — изучить влияние недоношенности и перенесенных в раннем детстве тяжелых инфекций нижних дыхательных путей на формирование хронической бронхолегочной патологии у молодых взрослых.

Материалы и методы. В исследовании приняло участие 25 человек: 16 взрослых пациентов, родившихся недоношенными (n=10) или перенесших инфекции нижних дыхательных путей в раннем детстве (n=6), и 9 здоровых добровольцев, составивших группу контроля. Все пациенты заполнили опросник оценки выраженности симптомов одышки Британского медицинского исследовательского совета (mMRC), после чего им была проведена спирометрия с бронходилатационным тестом, 6-минутный шаговый тест с определением уровня сатурации крови кислородом, бодиплетизмография и исследование диффузионной способности легких.

Результаты. У всех участников исследования с бронхолегочной патологией выявлена постбронходилатационно-обратимая обструкция периферических дыхательных путей (p<0,05), признаки статической гиперинфляции (p<0,05) и фиброзные изменения в легочной паренхиме (p<0,05). Хотя статистически значимых различий во влиянии недоношенности и инфекции нижних дыхательных путей на функцию респираторной системы не установлено, структурно-функциональные изменения в периферических дыхательных путях были более выражены в группе недоношенных. Выявлены статистически значимые положительные корреляции (p<0,05) между гестационным возрастом и массой тела при рождении и параметрами, характеризующими функцию периферических дыхательных путей, а также между показателями статической гиперинфляции и выраженностью изменений в бронхах.

Заключение. При воздействии процессов, нарушающих рост и развитие легких, таких как недоношенность и тяжелая инфекция нижних дыхательных путей, перенесенная в раннем детстве, формируются структурно-функциональные изменения респираторной системы, которые способствуют развитию хронической обструктивной болезни легких.

Ключевые слова: инфекция нижних дыхательных путей; легочные последствия недоношенности; хроническая обструктивная болезнь легких.

Как цитировать: Karnaushkina M.A., Strutinskaya A.D., Ovsyannikov D.Yu. Prematurity and early childhood infection of lower respiratory tract as risk factors of developing chronic obstructive bronchopulmonary pathology in adults. *Sovremennye tehnologii v medicine* 2017; 9(1): 129–134, <https://doi.org/10.17691/stm2017.9.1.17>

English

Prematurity and Early Childhood Infection of Lower Respiratory Tract as Risk Factors of Developing Chronic Obstructive Bronchopulmonary Pathology in Adults

M.A. Karnaushkina, MD, PhD, Associate Professor, Department of Hospital Therapy №2¹;

A.D. Strutinskaya, Student²;

D.Yu. Ovsyannikov, MD, DSc, Head of the Department of Pediatrics, Medical Institute³

Для контактов: Овсянников Дмитрий Юрьевич, e-mail: mdovsyannikov@yahoo.com

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 2/4 Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russian Federation;

²Pirogov Russian National Research Medical University, 1 Ostrovitianov St., Moscow, 117997, Russian Federation;

³Peoples' Friendship University of Russia, 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow, 117198, Russian Federation

The aim of the investigation was to study the impact of prematurity and severe infections of lower respiratory tract suffered in early childhood on the occurrence of chronic bronchopulmonary pathology in young adults.

Materials and Methods. 25 men took part in the study: 16 adult patients born prematurely (n=10) or suffered infections of lower respiratory tract in early childhood (n=6), and 9 healthy volunteers as a control group. All patients filled in British Medical Research Council (mMRC scale) questionnaires of breathlessness rating, underwent spirometry with bronchodilatation test, 6-minute walk test with determination of blood oxygen saturation level, body plethysmography and examination of lung diffusion capacity.

Results. Post-bronchodilator reversible obstruction of the peripheral airways ($p<0.05$), signs of static hyperinflation ($p<0.05$), and fibrous changes in the lung parenchyma ($p<0.05$) were revealed in all participants with bronchopulmonary pathology. Though no statistically significant differences in the influence of prematurity and infections of lower respiratory tract on the function of the respiratory system have been established, structural and functional alterations in the peripheral airways were more marked in the group of prematurely born patients. Statistically significant positive correlations ($p<0.05$) were revealed between gestation age and body mass at birth and parameters characterizing the function of the peripheral airways, as well as between the indices of static hyperinflation and the intensity of changes in the bronchi.

Conclusion. The processes affecting the growth and development of the lungs, such as prematurity and severe infection of the lower respiratory tract suffered in early childhood, result in formation of structural and functional changes of the respiratory system, which promote the development of chronic obstructive pulmonary disease.

Key words: infection of the lower respiratory tract; pulmonary consequences of prematurity; chronic obstructive pulmonary disease.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — многофакторное заболевание, характеризующееся практически необратимым ограничением скорости воздушного потока. В основе ее развития лежит хронический гиперергический воспалительный ответ паренхимы легких на воздействие аэрополлютантов и инфекционных агентов [1]. По данным ВОЗ, на сегодняшний день в мире живут около 600 млн. человек, больных ХОБЛ, причем около 11 млн. из них — в России. К 2020 г. ХОБЛ может занять третье место среди причин смерти [2].

Основным этиологическим фактором ХОБЛ у лиц старше 40 лет является курение табака. Вместе с тем в 3–11% случаев манифестация заболевания происходит в более молодом возрасте у некурящих лиц [3–5]. Высказывается предположение, что причинами развития хронической бронхолегочной патологии у данной группы пациентов служат патологические факторы, действующие в перинатальном периоде и в течение первых трех лет жизни и приводящие к нарушению роста и развития легких, такие как недоношенность и тяжелое течение инфекции нижних дыхательных путей (ИНДП) [6, 7]. Данное предположение основывается на обнаружении значительного сходства патоморфологических изменений легочной ткани в виде полной или частичной окклюзии дистальных дыхательных путей фиброзной тканью с развитием постинфекционного облитерирующего бронхиолита у детей, перенесших тяжелые ИНДП, и при ХОБЛ [1, 8, 9].

Неуклонный рост распространенности ХОБЛ и ее выявляемости среди лиц до 40 лет определяет интерес к изучению факторов риска развития данного заболевания в молодом возрасте.

Цель исследования — изучение влияния недоношенности и перенесенных в раннем детстве тяжелых инфекций нижних дыхательных путей на формирование бронхолегочной патологии у молодых взрослых.

Материалы и методы. Выполнено контролируемое ретроспективное исследование случай–контроль, в которое включено 16 пациентов, родившихся недоношенными или перенесших ИНДП в раннем детстве, и 9 здоровых добровольцев, составивших группу контроля. Среди исследуемых было 17 мужчин и 8 женщин, средний возраст которых составил $21,6\pm 2,3$ года. Участники группы контроля не имели в анамнезе тяжелой соматической, хронической бронхолегочной патологии и не курили.

Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией, принятой в июне 1964 г. (Хельсинки, Финляндия) и пересмотренной в октябре 2000 г. (Эдинбург, Шотландия), и одобрено Этическим комитетом Российского университета дружбы народов. От каждого пациента получено информированное согласие.

Согласно анамнестическим данным на первом визите пациенты были стратифицированы на две группы. В 1-ю группу (недоношенные) включено 10 больных с гестационным возрастом менее 37 нед. Во 2-ю группу (ИНДП) вошло 6 пациентов, перенесших тяжелую ИНДП, потребовавшую госпитализации, в раннем детстве (табл. 1). Стратифицированные группы сопоставимы по возрастному и гендерному признаку.

После анкетирования с помощью опросника оценки выраженности симптомов одышки Британского медицинского исследовательского совета (mMRC) и физического обследования всем пациентам проводили

спирометрию с бронходилатационным тестом, 6-минутный шаговый тест (6MWT), определение уровня сатурации крови кислородом до и после 6MWT, бодиплетизмографию и исследование диффузионной способности легких [10]. Респираторную функциональную диагностику выполняли по стандартному протоколу Европейского сообщества стали и угля [11] на оборудовании MasterScreen Body (Erich Jaeger, Германия). Полученные данные сопоставляли с должными величинами, рассчитанными по формулам упоминавшегося выше протокола. Всем пациентам была выполнена мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки (МСКТ) с проведением функциональных проб на спиральном компьютерном томографе Somatom Sensation 40 (Siemens, Германия).

Для статистической обработки результатов клинико-функционального обследования был использован пакет программ Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). Качественные данные представлены в виде абсолютных или относительных (%) частот, количественные — в виде $M \pm m$ (M — средняя арифметическая,

Т а б л и ц а 1

Сравнительная демографическая и клиничко-anamнестическая характеристика пациентов с недоношенностью и инфекцией нижних дыхательных путей (ИНДП) в анамнезе и здоровых ($M \pm m$)

Параметры	Недоношенные	ИНДП	Здоровые
Число обследованных	10	6	9
Средний возраст, лет	21,1±2,8	22,8±1,5	21,2±2,2
Гестационный возраст, нед	32,8±1,2	39,5±1,0	39,6±1,1
Масса тела при рождении, г	1910,0±484,1	3583,3±511,5	3600,0±405,3
Недоношенность в анамнезе	Да	Нет	Нет
ИНДП в раннем детстве в анамнезе	Нет	Да	Нет
Искусственная вентиляция легких в периоде новорожденности	Да	Нет	Нет

m — стандартное отклонение). Для оценки различия средних в попарно несвязанных выборках использован U-критерий Манна–Уитни, в нескольких несвязанных выборках — H-критерий Крускала–Уоллиса. Различия считались достоверными при $p < 0,05$. Корреляционный анализ проводили с применением коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

Результаты и обсуждение. Данные сравнительного межгруппового анализа клиничко-функциональных

Т а б л и ц а 2

Клиничко-функциональные параметры у пациентов с недоношенностью и инфекцией нижних дыхательных путей (ИНДП) в анамнезе и у здоровых ($M \pm m$)

Показатели	Недоношенные (n=10)	ИНДП (n=6)	Здоровые (n=9)
Бронхит за последние 12 мес, число эпизодов	1,60±1,17	1,67±1,21	0,22±0,44 ^v
6MWT, м	511,5±48,9 [*]	560,8±66,7	724,4±41,9 ^v
ОФВ1, % от должного до проведения бронходилатационного теста	79,4±2,7 ^{**}	83,4±5,4	91,2±4,6 ^v
ОФВ1, % от должного после проведения бронходилатационного теста	88,8±5,7	88,8±4,8	92,3±5,2
СОС ₂₅₋₇₅ , % от должного	70,1±5,2 [*]	72,2±3,9	83,8±4,6 ^v
МОС ₇₅ , % от должного	70,2±5,8 [*]	71,3±2,7	80,9±2,4 ^v
SatO ₂ после 6MWT, %	97,1±1,8	97,5±1,5	98,4±0,5
Остаточный объем легких, % от должного	103,6±11,1 [*]	107,0±10,2	94,3±7,2 ^v
Остаточная емкость легких, % от должного	101,3±9,1 [*]	90,3±10,4	85,4±3,7
«Воздушные ловушки» по данным МСКТ, % обследованных	60 [*]	50	0,0
Буллы, по данным МСКТ, % обследованных	20	33,3	0,0
Утолщение стенок бронхов по данным МСКТ, % обследованных	50	16,7	0,0
D _{LCO} , % от должного	90,6±6,2	97,7±11,9	93,4±7,4

П р и м е ч а н и е. МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография; 6MWT — шестиминутный шаговый тест; ОФВ1 — объем форсированного выдоха за первую секунду; СОС₂₅₋₇₅ — средняя объемная скорость воздушного потока в интервале между 25 и 75% ФЖЕЛ (форсированная жизненная емкость легких); МОС₇₅ — мгновенная объемная скорость воздушного потока при выдохе 75% ФЖЕЛ; SatO₂ — сатурация кислорода; D_{LCO} — диффузионная емкость легких по монооксиду углерода; * — статистически значимые различия значений между группами недоношенных и ИНДП ($p < 0,05$); ^{*} — между группами недоношенных и здоровых ($p < 0,05$); ^v — между группами ИНДП и здоровых ($p < 0,05$).

параметров у обследованных (табл. 2) свидетельствуют, что пациенты с недоношенностью и ИНДП в анамнезе статистически значимо ($p < 0,05$) отличаются от здоровых добровольцев по количеству перенесенных за последний год бронхитов ($1,60 \pm 1,17$; $1,67 \pm 1,21$ и $0,22 \pm 0,44$ соответственно). Установлено, что показатели объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) до проведения пробы с бронхолитиком у пациентов в группе недоношенных были статистически значимо ниже ($79,40 \pm 2,73\%$ от должного; $p < 0,05$) по сравнению с группой ИНДП ($83,40 \pm 5,44\%$ от должного) и здоровыми ($91,2 \pm 4,6\%$ от должного).

Были оценены значения параметров, характеризующих функцию периферических дыхательных путей. Средняя объемная скорость воздушного потока в интервале между 25 и 75% форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) (SOC_{25-75}) у пациентов опытных групп была также статистически значимо ниже ($p < 0,05$), чем в контрольной группе ($70,1 \pm 5,2$; $72,2 \pm 3,9$ и $83,8 \pm 4,6\%$ соответственно), как и мгновенная объемная скорость воздушного потока при выдохе 75% ФЖЕЛ (MOC_{75}) ($70,2 \pm 5,8$; $71,3 \pm 2,7$ и $80,9 \pm 2,4\%$ от должного соответственно) (см. рисунок). Полученные данные могут свидетельствовать о наличии обструкции преимущественно дистальных отделов бронхов, что подтверждается статистически значимым повышением остаточного объема легких в опытных группах по сравнению со здоровыми добровольцами ($103,60 \pm 11,06$; $107,0 \pm 10,24$ и $94,30 \pm 7,19\%$ от должного соответственно). Кроме того, у 9 обследованных из обеих групп пациентов с бронхолегочной патологией ($n=16$) выявлены признаки «воздушных ловушек» по данным МСКТ. Показатели остаточного объема легких и полученные результаты МСКТ свидетельствуют о наличии признаков статической гиперинфляции.

Помимо наличия «воздушных ловушек» при проведении МСКТ в опытных группах подтверждено наличие у 11 пациентов таких изменений в легочной ткани,

как буллы, участки линейного фиброза и утолщение стенок бронхов.

Следует обратить внимание, что пациенты в группах недоношенных и ИНДП по основным клинико-функциональным критериям за исключением показателя ОФВ1 статистически значимых различий не имели. Тем не менее у недоношенных обследованных значения ОФВ1, SOC_{25-75} , MOC_{75} после проведения пробы с бронхолитиком были ниже, чем соответствующие показатели в группе ИНДП, хотя и не достигали степени статистической значимости. Данный факт, а также обнаружение на МСКТ утолщения стенок бронхов у половины недоношенных (и только у 1 из 6 в группе ИНДП) могут свидетельствовать о наличии более выраженных морфофункциональных изменений в воздухопроводящих дыхательных путях у этих пациентов.

Был проведен анализ корреляционных связей между анамнестическими и клинико-функциональными показателями с применением коэффициента ранговой корреляции Спирмена. В табл. 3 представлены статистически значимые различия со значениями коэффициента достоверности $p < 0,05$. У обследованных пациентов были выявлены статистически значимые положительные корреляции гестационного возраста и массы тела при рождении с толерантностью к физической нагрузке, ОФВ1, параметрами, характеризующими функцию периферических дыхательных путей (SOC_{25-75} и MOC_{75}), показателями статической гиперинфляции (остаточный объем легких, остаточная емкость легких, «воздушные ловушки») и выраженностью изменений в бронхах.

Длительное время существовало мнение, что у детей, родившихся недоношенными, по мере их взросления наблюдается уменьшение частоты и выраженности респираторных проявлений. Однако данные долгосрочных исследований [12–14] и результаты настоящей работы, согласующиеся с ними, доказали

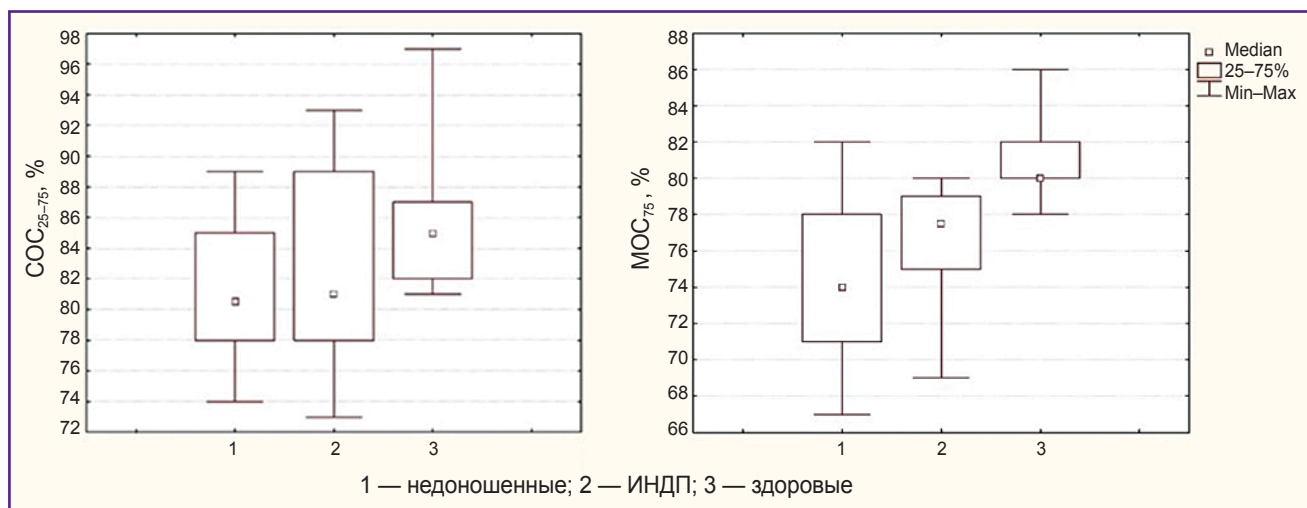


Диаграмма размаха показателей SOC_{25-75} и MOC_{75} ($p < 0,05$) в группах недоношенных, ИНДП и здоровых: сравнение трех групп с помощью Н-критерия Крускала–Уоллиса. Данные представлены в виде median/quart/range

Таблица 3

Гестационный возраст, масса тела при рождении и ассоциированные с ними клинико-функциональные показатели у взрослых, родившихся недоношенными или перенесших в раннем детстве тяжелую инфекцию нижних дыхательных путей

Параметры	Масса тела при рождении, р	Гестационный возраст, р
6MWT	0,000199	0,000462
ОФВ1	0,001773	0,000350
СОС ₂₅₋₇₅	0,033967	0,000330
Остаточная емкость легких	0,014031	0,000614
Утолщение стенок бронхов по данным МСКТ	0,024526	0,023360

Примечание. МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография; 6MWT — шестиминутный шаговый тест; ОФВ1 — объем форсированного выдоха за первую секунду; СОС₂₅₋₇₅ — средняя объемная скорость воздушного потока в интервале между 25 и 75% ФЖЕЛ (форсированная жизненная емкость легких).

сохранение нарушения респираторной функции по обструктивному типу и подтвержденной на МСКТ морфологической перестройки периферических дыхательных путей по мере взросления детей с данным фактором риска в анамнезе. Таким образом, как в случае недоношенности в анамнезе, так и после перенесенной в раннем детстве ИНДП с возрастом пациенты склонны к формированию ХОБЛ-подобного фенотипа, поскольку выявленные нарушения в бронхолегочной системе аналогичны таковым при ХОБЛ [1, 15]. Данный факт убедительно доказывает вклад недоношенности и ИНДП в раннем детстве в развитие хронической бронхолегочной патологии.

Детальное изучение формирования и течения ХОБЛ у молодых некурящих взрослых и выявление факторов риска ее развития дадут возможность разработки превентивных мер (например, курсов респираторной реабилитации для детей, рожденных недоношенными или перенесших в раннем детстве тяжелую ИНДП) и новых подходов к ведению данной группы пациентов.

Заключение. Проведенное исследование не выявило статистически значимых различий во влиянии недоношенности и инфекции нижних дыхательных путей на функцию респираторной системы. Тем не менее установлено, что структурно-функциональные изменения в периферических дыхательных путях более выражены в группе недоношенных. Невозможность оценить достоверность данных вследствие малого объема выборки диктует необходимость продолжения работы по данной тематике, проведения проспективных исследований и наблюдения за пациентами в казначе.

Финансирование исследования. Исследование не финансировалось никакими источниками.

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Литература/References

1. *Global Strategy for Diagnosis, Management and Prevention of COPD* (2016 update). URL: <http://www.goldcopd.org>.
2. *World Health Report 2003*. URL: http://www.who.int/whr/2003/en/whr03_en.pdf.
3. Chilvers E.R., Lomas D.A. Diagnosing COPD in non-smokers: spitting not lumping. *Thorax* 2010; 65(6): 465–466, <https://doi.org/10.1136/thx.2009.128421>.
4. Eisner M.D., Anthonisen N., Coultas D., Kuenzli N., Perez-Padilla R., Postma D., Romieu I., Silverman E.K., Balmes J.R.; Committee on Nonsmoking COPD, Environmental and Occupational Health Assembly. An official American Thoracic Society public policy statement: novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182(5): 693–718, <https://doi.org/10.1164/rccm.200811-1757st>.
5. Lamprecht B., McBurnie M.A., Vollmer W.M., Gudmundsson G., Welte T., Nizankowska-Mogilnicka E., Studnicka M., Bateman E., Anto J.M., Burney P., Mannino D.M., Buist S.A.; BOLD Collaborative Research Group. COPD in never smokers: results from the population-based burden of obstructive lung disease study. *Chest* 2011; 139(4): 752–763, <https://doi.org/10.1378/chest.10-1253>.
6. Tennant P.W., Gibson G.J., Parker L., Pearce M.S. Childhood respiratory illness and lung function at ages 14 and 50 years: childhood respiratory illness and lung function. *Chest* 2010; 137(1): 146–155, <https://doi.org/10.1378/chest.09-0352>.
7. Svanes C., Sunyer J., Plana E., Dharmage S., Heinrich J., Jarvis D., de Marco R., Norbäck D., Raheerison C., Villani S., Wjst M., Svanes K., Antó J.M. Early life origins of chronic obstructive lung disease. *Thorax* 2010; 65(1): 14–20, <https://doi.org/10.1136/thx.2008.112136>.
8. Бойцова Е.В., Запелалова Е.Ю., Овсянников Д.Ю. Респираторные, неврологические и структурно-функциональные последствия бронхолегочной дисплазии у детей и взрослых. *Неонатология* 2014; 1(3): 71–79. Bojцова E.V., Zapevalova E.Yu., Ovsyannikov D.Yu. Respiratory, neurological and structure-functional sequelae of bronchopulmonary dysplasia in children and adults. *Neonatologiya* 2014; 1(3): 71–79.
9. Бойцова Е.В., Овсянников Д.Ю. Хронические бронхолиты у детей и подростков. *Педиатрия* 2014; 3: 118–124. Bojцова E.V., Ovsyannikov D.Yu. Chronic bronchiolitis in children and adolescents. *Pediatriya* 2014; 3: 118–124.
10. Fletcher C.M. The clinical diagnosis of pulmonary emphysema; an experimental study. *Proc R Soc Med* 1952; 45(9): 577–584.
11. Quanjer P.H., Tammeling G.J., Cotes J.E., Pedersen O.F., Peslin R., Yernault J.C. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J* 1993; 6(Suppl 16): 5–40, <https://doi.org/10.1183/09041950.005s1693>.
12. El Mazloum D., Moschino L., Bozzetto S., Baraldi E. Chronic lung disease of prematurity: long-term respiratory

outcome. *Neonatology* 2014; 105(4): 352–356, <https://doi.org/10.1159/000360651>.

13. Овсянников Д.Ю. Терапия и профилактика бронхолегочной дисплазии: от патогенеза к доказательной медицине. *Вопросы практической педиатрии* 2009; 4(4): 30–41. Ovsyannikov D.Yu. Treatment and prevention of bronchopulmonary dysplasia: from pathogenesis to evidence-based medicine. *Voprosy prakticheskoy pediatrii* 2009; 4(4): 30–41.

14. Neptune E.R. Chronic obstructive pulmonary disease and bronchopulmonary dysplasia: common mechanisms but distinct manifestations? *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol* 2011; 24(2): 119–125, <https://doi.org/10.1089/ped.2011.0072>.

15. Hilgendorff A., O'Reilly M.A. Bronchopulmonary dysplasia early changes leading to long-term consequences. *Front Med* 2015; 2, <https://doi.org/10.3389/fmed.2015.00002>.