

УДК: 616-053.2+.24+616-006+616.1+616-71

Функциональное состояние лёгких по данным бронхофонографии у детей с онкологическими и гематологическими заболеваниями после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

О.Ф. Лукина, В.М. Делягин, Ю.А. Лерхендорф, Т.Н. Петренец

ФГБУ «Национальный научно-практический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Известна диагностическая ценность бронхофонографии (БФГ), особенно у недостаточно кооперированных детей.

Цель. Изучить динамику функциональных показателей дыхания по данным БФГ на этапах трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) у детей со злокачественными и незлокачественными заболеваниями.

Материалы и методы. На этапах ТГСК обследован 41 ребёнок. Пациентов разделили на 2 группы: 30 детей с онкогематологическими заболеваниями и солидными опухолями (группа 1) и 11 детей с неопухолевыми заболеваниями (группа 2). Для оценки состояния лёгких при различных злокачественных заболеваниях внутри группы 1 выделили детей с лейкозами (21 ребёнок) и с солидными новообразованиями (9 детей).

Результаты и обсуждение. Показатели БФГ у детей с новообразованиями восстанавливаются и возвращаются к начальным значениям через год. Показатели БФГ у детей с заболеваниями, не являющимися новообразованиями (анемия, иммунодефицит, мукополисахаридоз) ухудшаются после ТГСК в течение всего срока наблюдения. У детей с лейкозами по сравнению с солидными опухолями выявлены худшие показатели БФГ. Вероятно, свой вклад вносит использование разных протоколов лечения.

Заключение. БФГ может использоваться при динамическом наблюдении за реципиентами гемопоэтических стволовых клеток.

Ключевые слова: дети, лёгкие, онкология, гематология, бронхофонография.

Functional state of lung according bronchophonography in children with oncological and hematological disease after hematopoietic stem cell transplantation

O.F. Lukina, W.M. Delyagin, Yu.A. Lerchendorf, T.N. Petrenec

Relevance. Previous studies have proved diagnostic value bronchophonography (BFG), especially in insufficiently cooperative children.

Goal. To study the dynamics of functional respiratory parameters according to the stages of the BFG hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in children with malignant and non-malignant diseases.

Material and methods. In steps SCT examined 41 child. Patients were divided into 2 groups: 30 children with hematologic malignancies and solid tumors (group 1) and 11 children with non-tumor disease (group 2). To assess the state of light at various malignant diseases within the group 1 identified children with leukemia (21 child) and with solid tumors (9 children).

Results. BFG indicators in children with tumors restored back to their original values in a year. BFG indicators in children with diseases that are not tumors (anemia, immune deficiency, mucopolysaccharidosis) worse after HSCT during the whole period of observation. In children with leukemia, compared with solid tumors revealed worse performance BFG. Probably also contributes to the use of different treatment protocols.

Conclusion. BFG can used for dynamic monitoring of recipients of hematopoietic stem cells.

Keywords: kids, lungs, oncology, hematology, bronchophonography.

Лукина Ольга Фёдоровна, д.м.н., профессор

ФГБУ «Национальный научно-практический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

117997, г. Москва, ул. Саморы Машела, 1

E-mail: olga.lukina@fccho-moscow.ru

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) существенно изменила прогноз многих ранее абсолютно фатальных заболеваний. Исходы ТГСК во многом определяются лекарственной токсичностью и последствиями иммуносупрессии. В общем спектре осложнений существенная доля принадлежит патологии лёгких [1]. Возникает проблема ранней диагностики нарушений лёгких на основании показателей функции внешнего дыхания [2]. Однако арсенал методов для оценки нарушений функции внешнего дыхания у детей младшего возраста ограничен либо стоимостью аппаратуры (например, бэбибодиплетизмография) и невозможностью использования этих методик в широкой практике, либо возрастом ребёнка: дети первых 5 лет жизни практически не могут выполнять форсированные манёвры.

Бронхофонография (БФГ) – неинвазивный метод функциональной диагностики нарушения дыхания, основанный на регистрации респираторного цикла и анализа дыхательных шумов [3]. У детей младшего возраста БФГ позволяет оценить дыхательные шумы, которые невозможно выявить при физикальном обследовании. Совершенствование аппаратуры и компьютеризация позволили объективизировать результаты исследований. Исследования функции внешнего дыхания у детей раннего и младшего возраста с использованием компьютерной БФГ продемонстрировали высокие диагностические возможности методики [4]. Однако в доступной нам литературе нет сведений о динамике функции лёгких по результатам применения компьютерно-диагностического комплекса БФГ «Pattern» у детей после ТГСК.

Цель исследования

Изучить динамику функциональных показателей дыхания по данным БФГ на этапах трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей со злокачественными и незлокачественными заболеваниями.

Материалы и методы

На этапах ТГСК обследован 41 ребёнок (средний возраст $3,28 \pm 0,16$ лет, пределы колебаний от 2 до 5 лет). Для оценки зависимости нарушений дыхания от заболеваний, при лечении которых применялась ТГСК, пациентов разделили на 2 группы: 30 детей с онкогематологическими заболеваниями и солидными опухолями (группа 1) и 11 детей с неопухолевыми заболеваниями: апластическая анемия, иммунодефицит, мукополисахаридоз (группа 2). Для оценки состояния лёгких при различных злокачественных

заболеваниях внутри группы 1 выделили детей с лейкозами (21 ребёнок) и с солидными новообразованиями (9 детей). Для того, чтобы определить, насколько часто нарушения дыхания встречаются при различных тяжёлых заболеваниях, мы провели сравнение между следующими парами групп:

1. Дети, которым проводили ТГСК (41 человек, 66 измерений) и здоровые дети (75 человек, 218 измерений).
2. Дети с новообразованиями (30 человек, 52 измерения) и дети с заболеваниями, не являющимися новообразованиями (11 человек, 14 измерений).
3. Дети с лейкозами (21 человек, 25 измерений) и дети с солидными опухолями (9 человек, 27 измерений).

Значения всех непрерывных показателей дискретизированы с использованием референтных пределов [5] и представлены следующими кодами: 1 – меньше нормы, 2 – норма и 3 – больше нормы. Для сравнения частот встречаемости отдельных градаций показателей «акустическая работа дыхания» (АРД) в сравниваемых подгруппах детей был использован точный метод Фишера.

Контрольную группу составили 75 здоровых детей. По результатам их обследования получено, что показатели БФГ не зависели от возраста, пола и массы тела [5].

Осложнения ТГСК [6] делятся на ранние (в первые 100 дней после ТГСК) и поздние (после 100 дней), поэтому функцию внешнего дыхания определяли до ТГСК, после ТГСК через 100 дней и через 1 год.

БФГ проводили с помощью компьютерно-диагностического комплекса «Pattern» (Россия), в котором оценивается интенсивность акустического феномена дыхания, связанного с турбулентностью воздушных потоков по респираторному тракту, известный как АРД. АРД – количественная оценка энергетических затрат бронхолёгочной системы на возбуждение специфического акустического феномена в течение всего респираторного цикла или его отдельной фазы. Показатель рассчитывается как площадь под кривой на бронхофонограмме во временной области (единица измерения – наноджоуль (нДж)).

АРД определяется в следующих частотных диапазонах: АРД₁ – общий диапазон (1,2-12,6 кГц); АРД₂ – высокочастотный диапазон (5,0-12,6 кГц); АРД₃ – среднечастотный диапазон (1,2-5,0 кГц); АРД₄ – базовый диапазон (0,2-1,2 кГц). В расчёты вводится коэффициент (К), отражающий параметры в относительных единицах: $K_1 = \text{АРД}_1 / \text{АРД}_4 \times 100$ – весь спектр частот; $K_2 = \text{АРД}_2 / \text{АРД}_4 \times 100$ – высокочастот-

Таблица 1

Число обследований, проведённых с использованием метода бронхофонографии, на этапах ТГСК

Группа	До ТГСК	100 дней после ТГСК	1 год после ТГСК
1 (n=30)	52	38	44
2 (n=11)	14	18	24

ный диапазон; $K_3 = \text{АРД}_3 / \text{АРД}_4 \times 100$ – среднечастотный диапазон.

Исследование проводится в течение 10 сек. при спокойном дыхании пациента. Записывается от 4 до 10 респираторных циклов. Референсные границы АРД, не зависящие от пола, возраста и массы тела, получены нами по результатам обследования 75 здоровых детей (200 измерений) в возрасте 2-7 лет ($M = 5,25 \pm 0,14$ лет). Они составили в низкочастотном диапазоне (0,2-1,2 кГц) 140,52-2134,63 нДж; в среднечастотном (1,2-5,0 кГц) – от 4,82 до 272,90 нДж; в высокочастотном (5,0-12,6 кГц) – от 0,63 до 3,70 нДж [5].

По данным литературы [7] и по нашим результатам, при обструктивных нарушениях респираторной системы наибольшие изменения АРД выявляются в высокочастотном спектре (5,0-12,6 кГц). В связи с этим для получения диагностического заключения о состоянии функции лёгких до и после ТГСК на разных сроках мы использовали значения акустической работы дыхания именно в этом диапазоне.

Математическая обработка проводилась по рекомендациям С. Гланц [8] с применением точного метода Фишера.

Результаты и обсуждение

Исследования проводились в динамике (табл. 1). Структура диагностических заключений по результатам БФГ представлена в табл. 2.

Статистическая значимость полученных показателей представлена на рис. 1.

Можно сделать вывод, что обструктивные нарушения у детей с новообразованиями (группа 1) нарастают к сотому дню после ТГСК и затем снижаются. Различия на сроках после ТГСК через 100 дней и 1 год статистически значимы ($p < 0,05$). В группе детей с заболеваниями, не являющимися новооб-

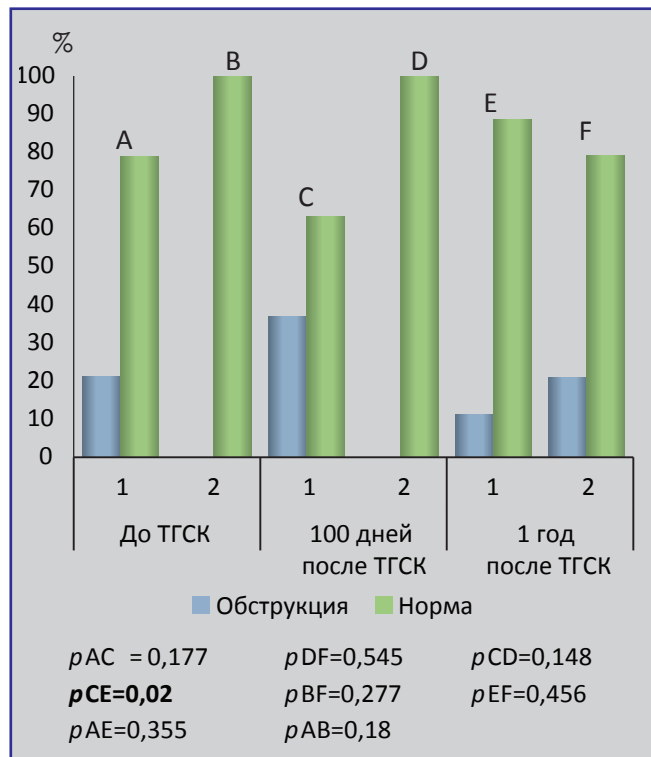


Рис. 1. Структура функциональных диагностических заключений у детей, включенных в исследование на разных сроках после ТГСК, в группах детей с новообразованиями (группа 1) и детей с заболеваниями, не являющимися новообразованиями (группа 2)

разованиями (группа 2), обструктивные нарушения появляются к году после ТГСК, однако количество измерений в данной группе недостаточно для достоверных выводов. Для детей с новообразованиями характерно появление ранних осложнений. В группе 2 нарушение функции внешнего дыхания в виде бронхиальной обструкции происходит позднее.

Результаты сравнения сопоставленных пар групп по значениям показателя АРД₄ (5,0-12,6 кГц), измеренным до проведения ТГСК и на разных сроках после трансплантации, приведены в таблицах 3-5.

Как видно из табл. 3, до ТГСК показатель АРД₄ (5,0-12,6 кГц) был в пределах нормы. Через 100 дней количество показателей выше нормы возросло до 30,4%, что могло свидетельствовать о нарастании в этот период бронхообструкции. Через год – снизилось по сравнению со сроками до ТГСК и 100 дней

Таблица 2

Структура диагностических заключений у детей, включенных в исследование, на этапах ТГСК

Группа	Диагностическое заключение	До ТГСК	100 дней после ТГСК	1 год после ТГСК
1	Обструкция	11 (21,15%)	14 (36,84%)	5 (11,36%)
	Норма	41 (78,85%)	24 (63,16%)	39 (88,64%)
2	Обструкция	0 (0%)	0 (0%)	5 (20,83%)
	Норма	14 (100%)	18 (100%)	19 (79,17%)

Таблица 3

Показатель акустической работы дыхания в высокочастотном диапазоне АРД₄ (5,0-12,6 кГц) у детей-реципиентов в сравнении с контрольной группой*

Группы обследованных	Число измерений с величиной АРД ₄ меньше нормы	Нормальные показатели АРД ₄	Число измерений с величиной АРД ₄ больше нормы
Пациенты до ТГСК	11 (16,7%)*	42 (63,6%)	13 (19,7%)
Контрольная группа	5 (2,5%)	190 (95%)	5 (2,5%)
Пациенты через 100 дней после ТГСК	2 (3,6%)	37 (66%)	17 (30,4%)
Контрольная группа	5 (2,5%)	190 (95%)	5 (2,5%)
Пациенты через 1 год после ТГСК	11 (16,2%)	48 (70,6%)	9 (13,2%)
Контрольная группа	5 (2,5%)	190 (95%)	5 (2,5%)

* – число измерений. Сравнение проводилось с помощью точного критерия Фишера. Жирным шрифтом выделены показатели со статистически значимым различием (при $p < 0,05$)

после ТГСК, и составило 13,2%.

Две описанные выше подгруппы детей практически не различаются на разных сроках после ТГСК. Дети с солидными опухолями были обследованы только до ТГСК, поэтому сравнить группы можно на одном сроке.

При сравнении групп детей с лейкозами и детей с солидными опухолями до ТГСК большее число показателей выше нормы (худшие показатели) было выявлено у детей с лейкозами. Можно предположить, что при лейкозе функция лёгких страдает в большей степени, чем при солидных опухолях. Вероятно, свой вклад вносит использование разных протоколов кондиционирования, так как первое исследование (исходные данные) проводится после начала кондиционирования.

Таблица 4

Распределение группы детей с новообразованиями (группа 1) и группы детей с заболеваниями, не являющимися новообразованиями (группа 2), по показателю акустической работы дыхания в высокочастотном диапазоне АРД₄ (5,0-12,6 кГц)

Срок после ТГСК	Группа	Меньше нормы	Норма	Больше нормы
До ТГСК	1	4 (7,7%)	37 (71,15%)	11 (21,15%)
	2	7 (50%)	7 (50%)	0 (0%)
Через 100 дней после ТГСК	1	1 (2,6%)	23 (60,5%)	14 (36,8%)
	2	2 (11,1%)	16 (88,9%)	0 (0%)
Через 1 год после ТГСК	1	10 (22,7%)	29 (65,9%)	5 (11,4%)
	2	1 (4,2%)	18 (75%)	5 (20,8%)

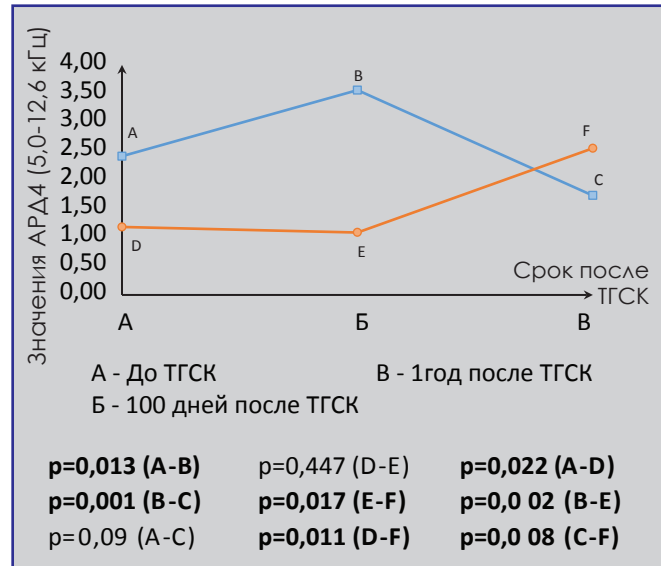


Рис. 2. Динамика значений медианы показателя АРД₄ (5,0-12,6 кГц) на этапах ТГСК в группах детей с новообразованиями (группа 1, линия ABC) и детей с заболеваниями, не являющимися новообразованиями (группа 2, линия DEF)

На следующем этапе исследования мы сравнили динамику значений медианы АРД₄ (5,0-12,6 кГц) до проведения и на разных сроках после ТГСК в группе детей с новообразованиями и в группе детей с заболеваниями, не являющимися новообразованиями (рис. 2). Жирным шрифтом выделены р-значения ($p < 0,05$), для АРД₄, измеренных на разных сроках и достоверно различающихся в сравниваемых группах.

Из результатов, приведенных на рис. 2, следует, что динамика величины АРД₄ (5,0-12,6 кГц) в группах детей с новообразованиями и детей с заболеваниями, не являющимися новообразованиями, различается. Так после проведения ТГСК в группе детей с новообразованием показатель АРД₄ (5,0-12,6 кГц), достоверно увеличившийся на сроке наблюдения 100 дней ($p=0,013$), через 1 год снизился

Таблица 5

Распределение группы детей с лейкозами и с солидными опухолями по уровню значений акустической работы дыхания в высокочастотном диапазоне АРД₄ (5,0-12,6 кГц)

	Группа	Меньше нормы	Норма	Больше нормы
До ТГСК	Дети, страдающие лейкозами	1 (4%)	13 (52%)	11 (44%)
	Дети с солидными опухолями	3 (11,1%)	23 (85,2%)	1 (3,7%)

* – число измерений. Сравнение проводилось с помощью точного критерия Фишера. Жирным шрифтом выделены показатели со статистически значимым различием (при $p < 0,05$)

($p=0,001$), практически вернувшись к значениям до ТГСК. В группе детей с заболеваниями, не являющимися новообразованиями, показатель АД₄ (5,0-12,6 кГц), практически не увеличившийся на сроке наблюдения 100 дней ($p=0,447$), через 1 год достоверно увеличился ($p=0,017$). На всех сроках после ТГСК АД₄ (5,0-12,6 кГц) в группах детей с новообразованиями (группа 1) и детей с заболеваниями, не являющимися новообразованиями (группа 2), имеет статистически значимые различия ($p<0,05$). Как уже было сказано ранее, можно предположить, что такие различия связаны с разным сроком появления осложнений. В группе детей с новообразованиями более типичны ранние осложнения (до 100 дней после ТГСК), а для детей с заболеваниями, не являющимися новообразованиями, – поздние.

Заключение

После проведённой ТГСК у детей лёгочные осложнения, по данным литературы, проявляются в 35% случаев, в 14% случаев они приводят к летальному исходу. Поражения лёгких возникают на ранних (условно до 100 дня) и поздних (после сотого дня) сроках после ТГСК [9]. По результатам наблюдения за большими группами реципиентов гемопоэтических стволовых клеток продемонстрировано, что у 62% через год после трансплантации отмечено снижение функции внешнего дыхания и возникновение альвеолярно-капиллярного блока. Причём у 10% – в первые 3-9 мес. Обструктивный синдром и альвеолярно-капиллярный блок являются разными нарушениями, и альвеолярно-капиллярный блок определяется по снижению диффузионной способности лёгких. По результатам наших исследований мы можем говорить только о развитии обструктивной формы нарушения вентиляционной функции лёгких.

Наиболее весомым патогенетическим фактором патологии лёгких, по данным литературы, является острая болезнь «трансплантат против хозяина». Другими причинами повреждения лёгких были бусульфан, возраст донора и реципиента, донор женщина у реципиента мужчины, хроническая болезнь «трансплантат против хозяина» [2].

В нашей группе пациентов, по результатам БФГ, достаточно часто зафиксирована бронхообструкция, которая, по данным литературы, является одним из факторов посттрансплантационной летальности, особенно в первый год после неё [10]. По результатам наших исследований можно сделать вывод, что

показатели БФГ в группе детей с новообразованиями (группа 1) имеют тенденцию к восстановлению через 100 дней после ТГСК. Показатели БФГ у детей с заболеваниями, не являющимися новообразованиями (группа 2), ухудшаются после ТГСК и имеют максимальные значения через 1 год после ТГСК. У таких детей необходим мониторинг показателей БФГ на более отдалённых этапах с целью выяснения сроков восстановления функции лёгких. При сравнении групп детей по заболеваниям, при которых проводят ТГСК, выявлены худшие показатели у детей с лейкозами по сравнению с солидными опухолями на сроке до ТГСК. Вероятно, свой вклад вносит использование разных протоколов кондиционирования, так как первое исследование в наших случаях проводили после начала кондиционирования. В связи с этим важно иметь представление о функции внешнего дыхания до начала кондиционирования, как об отправной точке при дальнейших исследованиях, а ещё лучше – сразу при установлении диагноза.

Литература

1. Peña E., Souza C., MD, Dante L. et al. Noninfectious Pulmonary Complications after Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Practical Approach to Imaging Diagnosis *RadioGraphics* 2014; 34 (3): 663-683.
2. Uhlying H., Bang C., Christensen I. et al. Lung Function after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Children: A Longitudinal Study in a Population-Based Cohort. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2013; 19 (9): 1348-1354.
3. Kossowska E., Korycki Z., Charnecki S., Slawinska E. *Bronchophonography. Bronches*. 1968; 18 (2): 118-123.
4. Старостина Л.С. Функция внешнего дыхания у детей раннего возраста с различными заболеваниями бронхолёгочной системы. Автореферат дис. к.м.н., Москва. 2009; 24 с.
5. Лукина О.Ф., Петренко Т.Н., Делягин В.М. Показатели бронхофонографии у здоровых детей в возрасте до 7 лет. *Клиническая и неотложная педиатрия*. 2015; 1: 59-61.
6. Hoffbrand A., Petit J., Vyas P. Tissue typing and stem cell transplantation. In: Hoffbrand A. (Ed.) *Color atlas of hematology*. Mosby. 4th Ed. 2010, 413-428.
7. Малышев В.С., Селиверстова Н.А., Лисицын М.Н. и соавт. Бронхофонография в комплексной диагностике бронхиальной астмы у детей. *Пульмонология*. 2002; 5: 33-39.
8. Гланц С. *Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. М., Практика, 1998. 459 с.*
9. Diab M., Dit Yafawi J., Ayman O. Soubani Major Pulmonary Complications After Hematopoietic Stem Cell Transplant. *Experimental and Clinical Transplantation*. 2016; 14 (3): 259-270.
10. Quigg T., Kim Y.-J., Goebel W. et al. Assessment of Lung Function Before and After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in a Single Pediatric Center. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 2009; 15 (2): 82.