

Tytuł: „Ocena przebiegu przetrwałego tachypnoe niemowląt z uwzględnieniem wyników badań czynnościowych układu oddechowego oraz wybranych markerów biochemicznych”

Wstęp

Śródmiąższowe choroby płuc (ŚChP) wieku dziecięcego stanowią różnorodną grupę rzadkich, przewlekłych schorzeń układu oddechowego prowadzących do upośledzenia wymiany gazowej oraz zaburzeń wentylacyjnych o typie restrykcji. Wśród najmłodszych dzieci najczęściej rozpoznawane jest przetrwałe tachypnoe niemowląt (PTN). Pod nazwą PTN kryje się kilka jednostek chorobowych o podobnym obrazie klinicznym i radiologicznym, natomiast odmiennych cechach histopatologicznych. Najczęstszym schorzeniem zaliczanym do PTN jest hiperplazja komórek neuroendokrynych wieku niemowlęcego (*neuroendocrine cell hiperplasia of infancy*, NEHI). Choroba ujawnia się zwykle w wieku niemowlęcym, a do najczęstszych objawów należy tachypnoe, duszność, hipoksemia oraz trzeszczenia. PTN wyróżnia stosunkowo łagodny przebieg kliniczny, lecz niektóre nieprawidłowości, takie jak zaburzenia czynności płuc i upośledzenie tolerancji wysiłku, mogą utrzymywać się wiele lat.

PTN jest jednostką chorobową zdefiniowaną niedawno. Dotychczas nie udało się zidentyfikować czynników wywołujących chorobę, niewiele wiadomo na temat istoty zaburzeń czynności płuc, nie ma opracowanych schematów leczenia tej choroby oraz nieznane są jej odległe następstwa. Wobec powyższego, podjęto próbę oceny przebiegu PTN z uwzględnieniem wyników badań czynnościowych układu oddechowego oraz wybranych markerów biochemicznych, które mogą brać udział w patogenezie choroby, a także wpływu wybranych leków na nasilenie objawów choroby.

Cel pracy

1. Ocena częstości i typu zaburzeń wentylacyjnych oraz zaburzeń wymiany gazowej u dzieci z PTN.
2. Ocena wpływu leczenia rozszerzającego oskrzela i przeciwzapalnego na przebieg choroby.
3. Ocena uszkodzenia bariery pęcherzykowo-włośniczkowej na podstawie identyfikacji w surowicy wybranych wskaźników biochemicznych
4. Ocena stężenia w surowicy substancji wydzielanych przez komórki neuroendokryne jako potencjalnych wskaźników hiperplazji i aktywności tych komórek.

Material i metody

Do badania włączono grupę badaną (dzieci z PTN) oraz grupę kontrolną (zdrowe dzieci). Rozpoznanie PTN było stawiane na podstawie charakterystycznego obrazu klinicznego (tachypnoe, objawy retrakcji ściany klatki piersiowej, obecność trzeszczeń, hipoksemia), wyników tomografii komputerowej płuc oraz w części przypadków – biopsji płuca.

U pacjentów z PTN dokonywano trzykrotnie oceny klinicznej – wyjściowo oraz po 6 i 12 miesiącach. W tych samych punktach czasowych, w zależności od wieku i współpracy dziecka, przeprowadzano kompleksowe badania czynnościowe układu oddechowego: spirometrię z próbą odwracalności obturacji, badanie bodypletyzmo graficzne, oscylometrię impulsową, test wypłukiwania

azotu metodą wielokrotnych oddechów oraz dokonywano pomiaru dyfuzyjności płuc dla tlenu węgla i oceny stężenia tlenu azotu w powietrzu wydychanym. Tolerancję wysiłku oceniano w teście 6 - minutowego chodu.

W przypadku stwierdzenia w badaniach czynnościowych układu oddechowego zaburzeń o typie obturacyjnym, podwyższonych oporów w drogach oddechowych lub zwiększonej pułapki powietrznej i/lub występowania objawów w postaci duszności, zwiększonej liczby oddechów, hipoksemii, nieprawidłowych zmian osłuchowych czy obniżonej tolerancji wysiłku, podejmowano próbę leczenia wziewnego. Schemat leczenia obejmował dwa etapy: pierwszy, w którym włączano leki rozszerzające oskrzela oraz drugi, wdrażany w przypadku dalszego utrzymywania się wyżej wymienionych odchyień, w którym dołączano wziewne glikokortykosteroidy. Po każdym etapie dokonywano oceny skuteczności leczenia wykorzystując zdefiniowane kryteria poprawy zarówno klinicznej, jak i wyników badań czynnościowych.

W momencie włączenia do badania u dzieci z PTN dokonano oceny stężenia wybranych markerów biochemicznych w surowicy. Oceniano stężenie wskaźników uszkodzenia bariery pęcherzykowo-łośniczkowej, takich jak białko surfaktantu A i D, glikoproteina Krebs von den Lungen-6 i metaloproteinaza 7 i 9 z inhibitorem oraz wybranych substancji wydzielanych przez komórki neuroendokrynne: peptydu pochodnego genu kalcytoniny, peptydu uwalniającego gastrynę, chromograniny A i neuroswoistej enolazy.

W grupie kontrolnej jednorazowo przeprowadzono badania czynnościowe układu oddechowego oraz oznaczono w surowicy stężenia analogicznych do grupy badanej markerów biochemicznych.

Wyniki

Do badania włączono 55 dzieci z PTN (mediana wieku 40 miesięcy) oraz 60 zdrowych dzieci. Wyjściowo 25 dzieci z grupy badanej wykonało badania czynnościowe układu oddechowego (mediana wieku 72 miesiące). W porównaniu do dzieci zdrowych, w grupie badanej w badaniu spirometrycznym stwierdzono niższe wartości natężonej pojemności życiowej (*forced vital capacity*, FVC), nasilonej pierwszosekundowej objętości wydechowej (*forced expiratory volume in first second*, FEV₁) oraz wskaźnika pseudo-Tiffeneau. Stwierdzono obniżenie FEV₁ u 28,6%, FVC u 21,4% oraz łagodne zaburzenia wentylacji o typie obturacyjnym u 7,1% dzieci z PTN. W badaniu bodypletyzmo graficznym odnotowano statystycznie istotnie wyższe wartości objętości zalegającej (*residual volume*, RV), wskaźnika RV do całkowitej pojemności płuc (*total lung capacity*, TLC) i oporu specyficznego dróg oddechowych (*specific airway resistance*, sRaw). Odsetek dzieci z grupy badanej, u których występowały nieprawidłowości w badaniu bodypletyzmo graficznym wynosił odpowiednio RV 76,9%, RV%TLC 53,8% oraz sRaw 84,6%. Właściwości obwodowych dróg oddechowych oceniane w badaniu oscylometrii impulsowej wykazały istotną różnicę między grupami w zakresie rezystancji dróg oddechowych przy częstotliwości 5Hz (*resistance at 5Hz*, R5), częstotliwości rezonansowej (*resonant*

frequency, F_{res}) i pola reaktancji (*reactance area*, AX). Wymienione parametry były istotnie wyższe w grupie badanej. Nieprawidłowości w zakresie $R5$ stwierdzono u 26% dzieci z grupy badanej, obniżoną reaktancję przy częstotliwości 5Hz u 34,8% oraz zwiększoną F_{res} u 65,2% dzieci. Odnotowano ponadto istotne różnice w grupie badanej i kontrolnej między parametrami oceniającymi równomierność dystrybucji wentylacji płuc. Dotyczyło to 80% dzieci z grupy badanej. Zdolność dyfuzyjna płuc dla tlenu węgla (*diffusing capacity of the lung for carbon monoxide*, DL_{CO}) była powyżej normy u 90,9% dzieci. Pokonywane przez pacjentów z grupy PTN dystanse w teście 6-minutowego chodu były w normie wiekowej.

W trakcie rocznej obserwacji stwierdzono istotny statystycznie wzrost wartości FVC oraz FEV_1 , obniżenie RV , wskaźnika $RV\%TLC$ oraz $sRaw$, a także istotne zmniejszenie się AX .

U 26 pacjentów włączono leczenie zgodnie z założonym schematem. Po leczeniu odnotowano istotne statystycznie zmniejszenie liczby dzieci z tachypnoe oraz dusznością, a także obserwowano u części pacjentów ustąpienie lub ograniczenie obszaru wysłuchiwanego trzeszczeń oraz poprawę w zakresie tolerancji wysiłku. Poprawie uległy również parametry oceniane w badaniach czynnościowych układu oddechowego, szczególnie w zakresie wskaźników mierzonych w badaniu bodypletyzmo graficznym oraz w oscylometrii impulsowej.

W grupie dzieci z PTN stężenie glikoproteiny KL-6 było istotnie statystycznie wyższe w porównaniu do grupy kontrolnej. Nie stwierdzono istotnej różnicy między grupami w uzyskanych wartościach stężeń pozostałych oznaczanych markerów.

Wnioski

- Zaburzenia czynności układu oddechowego dotyczą większości dzieci z PTN. Dominujące znaczenie ma obturacja w obwodowym odcinku oskrzeli, która stwierdzana jest w ponad 80% przypadków. Obecność zaburzeń wentylacyjnych nie przyczynia się do upośledzenia wymiany gazowej ocenianej za pomocą pomiaru zdolności dyfuzyjnej płuc dla tlenu węgla.
- U pacjentów, u których stwierdzane są objawy kliniczne i/lub upośledzenie funkcji układu oddechowego leczenie rozszerzające oskrzela i przeciwzapalne przynosi poprawę w zakresie zmniejszenia nasilenia objawów i poprawy wyników badań czynnościowych.
- Nie wykazano podwyższonego stężenia w surowicy substancji będących wskaźnikami uszkodzenia bariery pęcherzykowo-włośniczkowej, co w połączeniu z brakiem upośledzenia zdolności dyfuzyjnej płuc dla tlenu węgla nie wskazuje, aby w PTN dochodziło do uszkodzenia bariery pęcherzykowo-włośniczkowej.
- Pomimo zwiększenia liczby komórek neuroendokrynych w układzie oddechowym, u pacjentów z neuroendokrynną hiperplazją wieku niemowlęcego, nie stwierdza się w surowicy zwiększonego stężenia substancji wydzielanych przez te komórki. W związku z tym wskaźniki te nie mogą być przydatne w ocenie przebiegu klinicznego choroby.

L. Grzebe
H. Monoszuk