

ПЕДІАТРІЯ

УДК-616.23/.24-007.17.-053.13/31-037.-056.7

Г.С. Сенаторова, О.Л. Логвінова

Харківський національний медичний університет

ОЦІНКА ВПЛИВУ НЕІНФЕКЦІЙНИХ ФАКТОРІВ ПЕРИНАТАЛЬНОГО ПЕРІОДУ НА РОЗВИТОК БРОНХОЛЕГЕНЕВОЇ ДИСПЛАЗІЇ

За останні роки на тлі зниження смертності недоношених новонароджених значно більше дітей народжуються зі сформованою бронхолегеневою дисплазією. В статті наведені сучасні погляди на патогенез бронхолегеневої дисплазії, проведений аналіз причинно-наслідкового зв'язку між неінфекційними перинатальними чинниками та формуванням захворювання. В ході дослідження доведено, що серед неінфекційних пренатальних хвороб у матері найбільший вплив на розвиток бронхолегеневої дисплазії у недоношених мають ендокринна та серцево-судинна патології.

Ключові слова: діти, бронхолегенева дисплазія, чинники.

Розвиток неонатальної пульмонології відзначений значними успіхами у вивченні патогенезу респіраторної системи. Серед досягнень останніх років можна виділити принципово нові підходи до діагностики та лікування дітей із респіраторними розладами в неонатальному періоді [1]. Також значно збільшилася кількість хворих зі сформованою бронхолегеневою дисплазією (БЛД) серед недоношених, що перенесли респіраторний дистрес-синдром новонароджених (РДСН) [1]. Зменшення випадків тяжкого перебігу БЛД не вплинуло на загальну кількість хворих [2], тому інтерес учених направлений на вивчення етіології і патогенезу даного хронічного захворювання у недоношених із РДСН.

Тривалий час гіпероксію в дихальних шляхах та волюмо-/баротравму розглядали як єдині механізми пошкодження дихальних шляхів недоношених [3]. За останні десятиріччя в умовах щадних методів виходжування недоношених з'ясувалося що патогенез

бронхолегеневої дисплазії багатогранний, з джерелами, схованими глибоко в перинатальному періоді [4]. Саме особливості онтогенезу та адаптації легень до позаутробного життя розглядаються як перший крок до формування БЛД.

Багатопланова оцінка перинатальних факторів, сприяючих розвитку бронхолегеневої дисплазії у недоношених з респіраторними розладами, що визначають особливості перебігу і прогноз – проблема, яка потребує детального вивчення.

Мета роботи – удосконалення діагностики чинників розвитку бронхолегеневої дисплазії шляхом визначення причинно-наслідкового зв'язку між неінфекційними перинатальними чинниками та формуванням захворювання.

Матеріал і методи. Дослідження проводилося кафедрою педіатрії № 1 і неонатології Харківського національного медичного університету (зав. кафедри – Г.С. Сенаторо-

ва) в Обласному центрі діагностики та лікування бронхолегеневої дисплазії у дітей Харківської обласної дитячої лікарні (головний лікар – Г.Р. Муратов).

Спостерігали 96 дітей віком від 1 місяця до 3 років із діагнозом бронхолегенева дисплазія. Діагноз був встановлений згідно з міжнародною класифікацією хвороб 10-го перегляду (шифр P27.0), форми захворювання визначалися за класифікацією клінічних форм бронхолегеневих захворювань дітей Російського респіраторного суспільства (2009 р.) [5]. Як групу порівняння обстежили 20 дітей, народжених недоношеними, які мали респіраторні розлади в неонатальному періоді, але не сформували бронхолегеневу дисплазію. Інформовану згоду батьки дітей підписували до початку дослідження.

При аналізі віку обстежених із метою оптимізації репрезентативності обчислювали скорегований вік за формулою $A(ск) = -38 + (A(г) + A(п)) / 4$, де, $A(ск)$ – скорегований вік у місяцях, $A(г)$ – гестаційний вік дитини у тижнях, $A(п)$ – паспортний вік у тижнях.

Оцінку достовірності проводили за непараметричним методом Манна–Уїтні (р). Ризик виникнення бронхолегеневої дисплазії у недоношених із респіраторними розладами в неонатальному періоді оцінювали за методом аналізу якісних ознак при очікуваних значеннях менших за 5 – критерієм Фішера (φ).

Результати та їх обговорення. Серед 96 обстежених дітей 56 (58, %) мали класичну форму БЛД, 40 пацієнтів (41,6 %) – «нову» форму бронхолегеневої дисплазії. Середній

скорегований вік хворих на класичну форму БЛД складав (5,21±4,39) місяця. У дітей з «ною» формою бронхолегеневої дисплазії середній скорегований вік (5,562±5,83) місяця. У групі порівняння вік обстежених був (7,069±4,29) місяця.

Гестаційний вік при народженні дітей з класичною БЛД складав (30,83±3,49) тижня. Діти з «ною» формою БЛД народжувались у середньому гестаційному віці (27,96±1,96) тижня. Середній гестаційний вік у обстежених групі порівняння був (30,91±2,63) тижня.

Вагітність у матерів дітей як із класичною, так і з «ною» БЛД достовірно частіше проходила з гестозом першої половини вагітності $p < 0,01$ (таблиця). Ризик виникнення класичної БЛД за наявності гестозу першої половини у матерів складав 2,443 (рівень значущості за критичними ознаками ϕ 1,64–2,31 ($\phi < 0,01$)). Імовірність розвитку «ною» бронхолегеневої дисплазії у недоношених від матерів з гестозом першої половини дещо нижча та недостовірна (1,478; значущості за критичними ознаками ϕ 1,64–2,31 ($\phi > 0,05$)), дана ознака цій групі потребує подальших досліджень зі збільшеною чисельністю вибірки. Не виключно, що саме спазм судин внаслідок викиду у кров ендотеліну може обумовлювати гіпоксичні та дистрофічні зміни у ембріональній та псевдогландулярній стадіях онтогенезу легень. У цей період відбувається епітеліально-мезенхімальні взаємодії, надзвичайно важливі для правильного паттерну легень.

Гестоз другої половини спостерігався у 16 (28,5 %) матерів дітей із «класичною» БЛД

Порівняльний аналіз перинатальних факторів у матерів пацієнтів хворих на БЛД та в групі порівняння

Чинники	Пацієнти		Обстежені групи порівняння	Достовірність різниць (р)	
	з класичною БЛД	з «ною» БЛД		1-а гр./ 3-я гр.	2-а гр./ 3-я гр.
	1-а група (n=56)	2-а група (n=40)			
Гестоз першої половини вагітності	20 (35,7 %)	10 (22,5 %)	2 (10 %)	$p < 0,01$	$p < 0,05$
Гестоз другої половини вагітності	16 (28,5 %)	7 (17,5 %)	4 (20 %)	$p > 0,05$	$p > 0,05$
Анемія вагітних	13 (23,2 %)	4 (10 %)	4 (20 %)	$p > 0,05$	$p > 0,05$
Загроза зриву вагітності	39 (69,6 %)	27 (67,5 %)	14 (70 %)	$p > 0,05$	$p > 0,05$

та був розподілений наступним чином: набряки (16; 28,5 %), артеріальна гіпертензія (10; 17,8 %). Протеїну у сечі під час вагітності у матерів у групі дітей із класичною БЛД виявлено не було. В групі з «новою» бронхолегеневою дисплазією 6 (15 %) матерів мали набряки, у 7 (17,5 %) жінок спостерігалася артеріальна гіпертензія й у 6 (15 %) був білок у сечі. Незважаючи на достатню частоту гестозу другої половини у групах обстежених, достовірних різниць між групою порівняння виявлено не було ($p > 0,05$).

Ураховуючи, що в основі патогенезу гестозів лежить генералізований спазм судин із подальшим порушенням мікроциркуляції, ми визначили матерів із «чистими» та «комбінованими» гестозами. Так, у матерів пацієнтів з класичною БЛД «чисті» гестози спостерігалися у 10 (17,8 %) і «комбіновані» – у 10 матерів (17,8 %). «Комбінованим» гестозам передували вегетосудинна дистонія (ВСД) за гіпертонічним типом (2; 3,5 %), ВСД за гіпотонічним типом (1; 1,7 %), ішемічна хвороба серця (1; 1,7 %), ожиріння (10; 17,8 %), хронічний пієлонефрит (5; 8,9 %). Ризик виникнення класичної бронхолегеневої дисплазії у недоношених, чий матері мали серцево-судинну патологію, складав 0,509 (рівень значущості за критичними ознаками ϕ 1,64–2,31 ($\phi > 0,05$)), що недостовірно. Разом із тим імовірність розвитку бронхолегеневої дисплазії у недоношеного від матері з ожирінням досягала 2,68 (рівень значущості за критичними ознаками ϕ 1,64–2,31 ($\phi < 0,01$)). Дані наводять на думку вагомого внеску гормональної регуляції не тільки в розвиток легень, а й в адаптацію респіраторної системи недоношеного. Одним із механізмів можна вважати порушення у гіпоталамо-гіпофізарно-наднирниковозалозній системі, зменшення синтезу кортизолу і пригнічення легеневого онтогенезу у вагітних з ожирінням та викиду стресорних гормонів у період адаптації передчасно народженої дитини.

Серед матерів дітей із «новою» бронхолегеневою дисплазією «чисті» гестози спостерігалися тільки у 3 матерів (7,5 %). Гестози у цих жінок, також були в основному представлені комбінацією з патологією серцево-судинної та ендокринної систем. Патологія серцево-судинної системи серед матерів

дітей з «новою» БЛД із комбінованими гестозами була розподілена наступним чином: вегетосудинна дистонія (ВСД) за гіпертонічним типом (6; 15 %), ВСД за гіпотонічним типом (1; 2,5 %), гіпертонічна хвороба (3; 7,5 %). Ризик виникнення «нової» бронхолегеневої дисплазії у матерів із патологією серцево-судинної системи досягав 3,973 (рівень значущості за критичними ознаками ϕ 1,64–2,31 ($\phi < 0,01$)). Ураховуючи, що в патогенезі «нової» БЛД значну роль відіграє порушення росту альвеол та капілярів легень, не виключна саме пригнічуюча роль ендотелію щодо їх росту, що потребує подальших досліджень. Відмічається висока частота ендокринної патології серед матерів дітей з «новою» БЛД: ожиріння у 6 жінок (15 %), цукровий діабет вагітних у 2 обстежених (5 %), дифузний токсичний зоб у 1 матері (2,5 %). Достовірною була ймовірність формування «нової» бронхолегеневої дисплазії від матерів з ендокринною патологією (3,551; рівень значущості за критичними ознаками ϕ 1,64–2,31 ($\phi < 0,01$)).

У групі порівняння матері страждали на дискінезію жовчовивідних шляхів (1; 5 %) та хронічний гастрит (1; 5 %).

Анемію вагітних, як фактор, що впливає на розвиток дитини, ми враховували при показниках гемоглобіну у вагітної нижчих за 90 г/л. Достовірних різниць між частотою анемії у матерів пацієнтів з класичною, «новою» БЛД та групою порівняння виявлено не було. У недоношених матерів з анемією вагітних ризик розвитку класичної БЛД складав 0,298 ($\phi > 0,05$), а «нової» бронхолегеневої дисплазії – 1,037 ($\phi > 0,05$), що не є достовірним.

Загроза зриву вагітності спостерігалася у 39 матерів (69,6 %), чий діти мали класичну бронхолегеневу дисплазію. Із них у 21 жінки (54,8 %) загроза зриву визначалась протягом усієї вагітності. Серед матерів хворих на «нову» БЛД загроза зриву була виявлена у 27 (67,5 %) жінок (протягом усієї вагітності ця ймовірність спостерігалась у 19 (70,3 %) вагітних), також визначали у групі порівняння (14 матерів; 70 %). Достовірних різниць не було виявлено в жодній групі. Загроза зриву вагітності самостійно не впливає на розвиток класичної БЛД (0,027 ($\phi > 0,05$)) та «нової» форми бронхолегеневої дисплазії (0,195 ($\phi > 0,05$)).

Висновки

1. На розвиток класичної бронхолегеневої дисплазії у недоношених значно впливає патологія, що порушує судинну регуляцію: гестоз першої половини вагітності, за рахунок гіпоксичних і дистрофічних змін у тканинах плоду, та ожиріння, в основі патогенезу якого провідними вважаються гіпоталамо-гіпофізарно-наднирниковозалозні порушення з ймовірним зниженням синтезу кортизолу, що гальмує дозрівання легень.

2. Серед матерів пацієнтів з «ною» бронхолегеневою дисплазією 22,5 % мали ендокринну патологію. Достовірно частіше матері під час вагітності хворіли на цукровий діабет та ожиріння ($\varphi < 0,01$), що є важливим щодо виділення групи ризику тяжких респіраторних розладів у недоношеного новонародженого.

3. У чверті матерів дітей із «ною» бронхолегеневою дисплазією спостерігалась патологія, пов'язана з судинною регуляцією. Ураховуючи, що в патогенезі «ною» бронхолегеневої дисплазії значну роль відіграє порушення росту альвеол та капілярів легень, не виключний вплив стану судинної регуляції у вагітної на артеріогенез.

Список літератури

1. Протокол надання допомоги новонародженій дитині з дихальними розладами. — Наказ МОЗ України від 21.08.08 № 484.

2. *Овсянников Д. Ю.* Система оказания медицинской помощи детям, страдающим бронхолегочной дисплазией / Д. Ю. Овсянников. — М. : МДВ, 2010. — 151 с.

3. Late pulmonary sequelae of bronchopulmonary dysplasia / [W. Northway, R. Moss, K. Carlisle et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 1990. — Vol. 323. — P. 1793–1799.

4. Протокол медичного догляду за новонародженою дитиною з малою масою тіла при народженні. — Наказ МОЗ України від 29.08.06 № 584.

5. Epidemiology and causes of preterm birth / R. L. Goldenberg, J. F. Culhane, J. D. Iams, R. Romero // *Lancet.* — 2008. — Vol. 371. — P. 75–84.

6. Классификация клинических форм бронхолегочных заболеваний детей. — М. : Российское респираторное общество, 2009. — 18 с.

7. *Piotr Hajduk.* Fgf10 gene expression is delayed in the embryonic lung mesenchyme in the adriamycin mouse model / Piotr Hajduk, Paula Murphy, Prem Puri // *Pediatric Surgery International.* — 2010. — Vol. 26, № 1. — P. 23–27.

8. Transcription factor GATA-6 is expressed in quiescent myofibroblasts in idiopathic pulmonary fibrosis / [O. Lepparanta, V. Pulkkinen, K. Koli, R. Vahatalo et al.] // *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* — 2010. — Vol. 42 (5). — P. 26–32.

9. *Blachford K. G.* Lung growth and maturation in experimental oligohydramnios in the rat / K. G. Blachford, W. M. Thurlbeck // *Pediatr. Pulmonol.* — 1987. — № 3. — P. 328–333.

10. Amniotic Fluid: Not Just Fetal Urine Anymore / [A. Mark, M. D. Underwood, M. William et al.] // *J. Perinatology.* — 2005. — Vol. 25. — P. 341–348. doi:10.1038/sj.jp.7211290

11. *Jobe A.* An unknown: lung growth and development after very preterm birth / A. Jobe // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2002. — Vol. 166. — P. 1529–1530.

12. Development of airway function in infancy after preterm delivery / [A. Hoo, C. Dezateux, M. Henschen et al.] // *J. Pediatr.* — 2002. — Vol. 141. — P. 652–658.

13. Development of Sucking Patterns in Pre-Term Infants with Bronchopulmonary Dysplasia / [S. P. da Costa, C. P. van der Schans, M. J. Zweens et al.] // *Neonatology.* — 2010. — May, № 4. — Vol. 98 (3). — P. 268–277.

14. *Rose M.* Viscardi ureaplasma species: Role in diseases of prematurity MD / M. Rose // *Clinics in Perinatology Pediatr Res.* — 2010. — Jun. — Vol. 67 (6). — P. 630–635.

Г.С. Сенаторова, О.Л. Логвинова

**ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ НЕИНФЕКЦИОННЫХ ФАКТОРОВ ПЕРИНАТАЛЬНОГО ПЕРИОДА
НА РАЗВИТИЕ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИИ**

За последние годы на фоне снижения смертности недоношенных новорожденных значительно возросло количество детей со сформированной бронхолегочной дисплазией. В статье приведены современные взгляды на патогенез бронхолегочной дисплазии, проведен анализ причинно-следственной связи между неинфекционными перинатальными факторами. В ходе исследования выявлено наиболее значимое влияние эндокринной и сердечно-сосудистой патологий на развитие бронхолегочной дисплазии.

Ключевые слова: дети, бронхолегочная дисплазия, факторы риска.

G.S. Senatopova, O.L. Logvinova

**EVALUATION OF NONINFECTIOUS FACTORS OF THE PERINATAL PERIOD
ON THE BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA DEVELOPMENT**

In recent years death of premature infants decreased, but significantly increased the number of children with bronchopulmonary dysplasia. In the article the current views on the pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia, the analysis of cause-effect relationship between perinatal factors and formation of disease. The study demonstrated that among non-communicable diseases in the mother's prenatal most weight on the development of bronchopulmonary dysplasia in premature affect endocrine and cardiovascular disease.

Key words: children, bronchopulmonary dysplasia, factors.

Поступила 15.06.12