**Сенаторова Г.С., Логвінова О.Л., Галдіна І.М.**

**МЕДИКО-СТАТИСТИЧНИЙ АНАЛІЗ ВПЛИВУ СОЦІАЛЬНО-БІОЛОГІЧНИХ ФАКТОРІВ ПРЕНАТАЛЬНОГО ПЕРІОДУ НА РОЗВИТОК БРОНХОЛЕГЕНЕВОЇ ДИСПЛАЗІЇ**

**Харківський національний медичний університет, Харківська обласна дитяча клінічна лікарня, Україна**

**Ключові слова:** діти, бронхолегенева дисплазія, чинники

**Вступ.** За останні роки в Україні на тлі росту показника виживаності недоношених новонароджених відмічено зростання частоти формування бронхолегеневої дисплазії (БЛД) у дітей, що мали респіраторні розлади в перінатальному періоді [1]. Тривалий час провідною, у розвитку БЛД, вважалась гіпероксія та механічне ураження легень (волюмо/баротравма). Терапевтичні втручання були направленні на щадну вентиляцію недоношених, з використанням високочастотних методик, що зменшило кількість випадків тяжкого перебігу БЛД, але не вплинуло на загальну кількість хворих [2]. Окрім того з’явилась «нова» форма БЛД, обумовлена пригніченням онтогенезу легень. Тому останні десятиріччя присвячені дослідженню інших чинників розвитку бронхолегеневої дисплазії. На сучасному етапі, БЛД розглядується як група захворювань з різноманітними патофізіологічними механізмами, важливу роль в яких відводиться пренатальним факторам.

Відомо, що практично всі діти з бронхологеневою дисплазією недоношені, які мали респіраторні розлади в неонатальний період. За даними статистики рівень народжуваності недоношених у Європі складає 5-9%, в Сполучених Штатах Америки – досягає 12-13% [3]. В Україні питома вага недоношених – 5% [4]. Із них бронхолегенева дисплазія формується у 62% дітей з вагою до 1000 грамів, у 39% новонароджених з масою тіла 1000-1500 грамів та у 10% новонароджених з вагою більшою за 1500гр [3]. Безумовно, розвиток бронхолегеневої дисплазії лінійно залежить від маси тіла при народженні. Нарівні з тим, у частки дітей навіть з екстремально низькою та низькою масою тіла БЛД не формується, що обумовлює необхідність ретельного пошуку чинників розвитку бронхолегеневої дисплазії.

Ураховуючи значний вплив недоношеності в формування БЛД, висока ймовірність різного ступенем впливу пренатальних факторів та складовими комплексу чинників, що потребує ретельного медико-статистичного аналізу.

**Мета.** Удосконалення діагностики чинників розвитку бронхолегеневої дисплазії шляхом визначення причино-наслідкового зв’язку між несприятливими соціально-біологічними факторами та визначити вплив цих факторів на формування захворювання.

**Матеріали і методи.** Дослідження проводилося кафедрою педіатрії №1 і неонатології Харківського національного медичного університету (зав. кафедри - Г.С.Сенаторова) у Обласному центрі діагностики та лікування бронхолегеневої дисплазії у дітей Харківської обласної дитячої лікарні (головний лікар - Г.Р.Муратов).

Під даним спостереженням знаходилось 96 дітей від 1місяця до 3 років життя з діагнозом бронхолегенева дисплазія. Діагноз був встановлений згідно міжнародній класифікації хвороб 10 перегляду (шифр Р27.0), форма захворювання визначалися за класифікацією клінічних форм бронхолегеневих захворювань дітей Російського респіраторного суспільства (2009р.) [5]. В якості групи порівняння було обстежено 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, з метою оптимізації репрезентативності обчислювався скорегований вік за формулою:

**А (ск) = – 38 + (А(г) + А (п)) / 4 .**

Де, **А (ск) –** скорегований вік у місяцях, **А(г)** – гестаційний вік дитини у тижнях, **А (п)** – паспортний вік у тижнях.

Статистичний аналіз залежностей ознак проводився за непараметричним методом рангової кореляції Спірмена (rs). Оцінка достовірності проводилась за непараметричним методом Манна-Уітні (р). Ризик виникнення бронхолегеневої дисплазії у недоношених з респіраторними розладами в неонатальному періоді оцінювався за методом аналізу якісних ознак при очікуваних значеннях менших за 5 - критерієм Фішера (φ).

**Результати дослідження та їх обговорення.** Серед 96 обстежених56 дітей (58,3%) було з класичною формою БЛД, 40 пацієнтів (41,6%) – «новою» формою бронхолегеневої дисплазії. Середній скорегований вік хворих на класичну форму БЛД складав 5,21+4,39 місяців. У дітей з «новою» формою бронхолегеневої диспалазії середній скорегований вік - 5,562+5,83 місяців. В групі порівняння вік обстежених був 7,069+4,29 місяців.

Гестаційний вік при народжені дітей з класичною БЛД складав 30,83+3,49 тижнів, Діти з «новою» формою БЛД народжувались у середньому гестаційному віці 27,96+1,96 тижнів. Отримана слабка зворотна кореляція (rs= - 0,333) між віком матері та терміном гестації дітей з «новою» формою БЛД. Середній гестаційний вік у обстежених групи порівняння складав 30,91+2,63 тижнів.

В групі дітей з класичною формою БЛД виявлено в 1,8 рази більше пацієнтів чоловічої статі (р<0,01). Розподіл ж:ч у хворих на «нову» форму бронхолегеневої дисплазії складав 1:1,45 (р<0,01). У обстежених чоловіків в групі порівняння було в 1,1 рази більше ніж жінок, що достовірно відрізняється від показників дітей з БЛД (р<0,05), і доводить більшу частоту формування бронхолегеневої дисплазії у пацієнтів чоловічої статі. При використанні аналізу якісних ознак виявлено, що ризик до розвитку БЛД у хлопчиків наближається до рівня значущості 1,64 (φ емпіричне =1,584), але не досягає достовірності (φ>0.05). Отримані дані обумовлюють необхідність подальшого спостереження за гендерним ризиком формування БЛД у недоношених .

Серед соціально-біологічних чинників ураховувався вік матері. Так середній вік матерів в групі з класичною БЛД складав 27,59+5,65 років, у обстежених з «новою» БЛД – 29,4+5,29 років, в групі порівняння – 25,09+3,2. Діти з класичною та «новою» формами БЛД достовірно частіше народжувались від матерів старших за 35 років (р<0,05) (таблиця 1.).

Таблиця 1.

Порівняльний аналіз віку та наявності шкідливих звичок у матерів пацієнтів хворих на БЛД та в групі порівняння

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Чинники | Пацієнти з класичною БЛД | Пацієнти з «новою» БЛД | Обстежені групи порівняння | Достовірність різниць(р) | |
| 1гр. (n=56) | 2гр. (n=40) | 3 гр. (n=20) | 1гр/3гр | 1гр/3гр |
| Вік матері більший за 35 років | 11 (19%) | 6 (25%) | 1 (5%) | р<0,05 | р<0,05 |
| Вік матері менший за 18 років | 3 (5,3%) | - | - | - | - |
| Вік батька більший за 35 років | 3 (5,3%) | 6 (25%) | 2 (10%) | р>0,05 | р>0,05 |
| Вік батька менший за 18 років | - | - | - | - | - |
| Паління під час вагітності | 21 (37%) | 4 (10%) | 1 (5%) | р<0,05 | р>0,05 |
| Прийняття алкоголю під час вагітності | 12 (21%) | - | - | - | - |

При аналізі даних анамнезу 11 матерів старших за 35 років в групі пацієнтів хворих на класичну БЛД, виявлено, що достовірно частіше, вони були мешканками мегаполісу 3 (36,3%; р<0,05 ), в порівнянні з іншими представницями групи (5 матерів; 11%). Більшість матерів старших за 35 років в групі дітей з новою БЛД (6;25%) також мешканки мегаполісу (4; 66%). Значно частіше матері старші за 35 років в групі з «новою» БЛД були жительками міста (4 (66%); р<0,05), в порівнянні з матерями молодшого віку (14; 41%). Ризик народження дитини з «новою» БЛД при комбінації вік старший за 35 років та мешкання у мегаполісу складав 1,69 (рівень значущості за критичними ознаками φ1,64-2,31 (φ>0.05)). Не виключний вплив даних ознак в комбінації з іншими чинниками, що потребує подальших досліджень.

Аналіз даних щодо шкідливих звичок в сім’ях дітей з класичною БЛД під час вагітності виявив, що матері старші за 35 років частіше мали шкідливі звички. П’ять (45%) із них приймали алкоголь під час вагітності. Серед інших представниць групи тільки 15,5% (7 матерів) страждали на алкогольну залежність, що достовірно рідше (р<0,01). Палили 7 матерів (63,6%) старших за 35 років та 14 (31%) жінок молодших за цей вік (р<0,01). Ми простежили вплив сукупності факторів, та розглянули ризик впливу комбінації чинників віку старшого за 35 років та алкогольну залежність матерів на розвиток класичної БЛД. Так, ризик розвитку класичної форми бронхолегеневої дисплазії складав 1,482, рівень значущості за критичними ознаками φ1,64-2,31 (φ>0.05). Ризик класичної БЛД у матерів старших за 35 років, що палили складав 1,587 (φ>0.05). Ризик наближається до достовірних. Дана ознака потребує подальших зі збільшеною чисельністю вибірки.

В групі дітей з «новою» БЛД тільки 4 жінки палили (10%), що достовірно рідше ніж в групі пацієнтів з класичною БЛД (р<0,01). Серед жінок, що палили не було матерів старших за 35 років. Жодна мати в групі хворих на «нову» форму БЛД не була залежна від алкоголю під час вагітності.

Таким чином, у дітей з «новою» формою БЛД, для яких характерна глибока недоношеність помірну роль грає вік матері, з лінійною непрямою кореляцією. У пацієнтів з класичною БЛД більш вагомий вплив шкідливих звичок на розвиток захворювання, що в комбінації з віком матері старшим за 35 років може підвищувати ризик респіраторних розладів з формуванням бронхолегеневої дисплазії за рахунок слабкості центральної регуляції дихання та м’язів діафрагми.

Неповні сім’ї були у 7 (63,6%) пацієнтів хворих на класичну БЛД чиї матері були старші за 35 років і тільки у 13 (28%) інших обстежених групи (р<0,01). Серед дітей з «новою» БЛД 6 (15%) мали неповноцінні сім’ї. Серед них не було пацієнтів чиї матері були старші за 35 років.

При аналізі попередніх вагітностей виявлено, що пацієнти з класичною БЛД народжувались в середньому від 4,31+2,01 вагітності, що достовірно частіше ніж хворі на «нову» форму БЛД (р<0,05) та обстежені групи порівняння (р<0,05)) (таблиця 2.). Статистичний аналіз даних показав відсутність ризику БЛД та кількості вагітностей до четвертої вагітності (rs= 0,188) та наявність ризику формування БЛД у матерів що мали більше за 4 попередніх вагітностей 1,76 (рівень значущості за критичними ознаками φ1,64-2,31 (φ<0.05)).

Достовірно частіше виявлені викидні у попередніх вагітностях та медичні аборти попередніх вагітностей за бажанням матері в групі дітей хворих на класичну бронхолегеневу дисплазію (р<0,05). Значно нижчим був цей показник у пацієнтів з «новою» БЛД (р<0,01). Виявлений значний ризик виникнення класичної бронхолегеневої дисплазії у недоношеної дитини з респіраторними розладами в неонатальному періоді при наявності попередніх абортів та викиднів 2,321 (рівень значущості за критичними ознаками φ1,64-2,31 (φ<0.01)). Нарівні з тим впливу попередніх абортів (U=0; φ>0.05) та викиднів на розвиток «нової» БЛД (U=0,702; φ>0.05).

Таблиця 2.

Порівняльний аналіз особливостей попередніх вагітностей у дітей хворих на БЛД та в групі порівняння M+m

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Чинники | Пацієнти з класичною БЛД | Пацієнти з «новою» БЛД | Обстежені групи порівняння | Достовірність різниць(р) | |
| 1гр. (n=56) | 2гр. (n=40) | 3 гр. (n=20) | 1гр/3гр | 1гр/3гр |
| Кількість попередніх вагітностей (nв) | 4,31+2,01 | 2,22+1,13 | 2,18+0,96 | р<0,05 | р>0,05 |
| Медичні аборти попередніх вагітностей за бажанням матері (nа(%)) \* | 23(41%) | 2(5%) | 5(25%) | р<0,05 | р>0,05 |
| Викидні у попередніх вагітностях(nа(%))\* | 23(41%) | 4(10%) | - | - | - |
| Проміжок між цією і попередньою вагітностями менший за рік (nп) | 5(8,9%) | 3(7,5%) | 1(5%) | р>0,05 | р>0,05 |

**\***Число не відповідає кількості спостережених хворих, що пояснюється варіантом поєднання синдромів та наявністю декількох вагітностей з вказаними кінцями.

Достовірних розбіжностей в частоті коротких проміжок між теперішнею вагітністю та захворюваністю на бронхолегеневу дисплазію виявлено не було. Батьки обстежених не мали діагностованих генетичні захворювань.

**Висновки.**

1. Бронхолегенева дисплазія, на сучасному етапі, розглядується як група захворювань з різноманітними патофізіологічними механізмами, важливу роль в яких відводиться соціально-біологічним пренатальним факторам.
2. Виявлена достовірна більша частота формування бронхолегеневої дисплазії у пацієнтів чоловічої статі, що збігається з даними інших дослідників і може бути обумовлена особливостями жіночого гормонального статусу яка сприяє синтезу сурфактанту, сповільненню фіброзування та стимуляції альвеоло-капілярного росту.
3. Статистичний аналіз даних показав наявність ризику формування бронхолегеневої дисплазії у матерів що мали більше за 4 попередніх вагітностей 1,76 (рівень значущості за критичними ознаками φ1,64-2,31 (φ<0.05)), що потребує використання заходів пролонгування подальших вагітностей та попередження розвитку респіраторних розладів у цих новонароджених.
4. У дітей з «новою» формою бронхолегеневої дисплазії, для яких характерна глибока недоношеність помірну роль грає вік матері та місце проживання, з лінійною непрямою кореляцією, що свідчить про високий ризик народження дітей з екстремально низькою та низькою масою тіла від матерів мегаполісів старших за 35 років.
5. У дітей з класичною бронхолегенневою дисплазією виявлений більш вагомий внесок шкідливих звичок, особливо в комбінації з віком старшим за 35 років. Наявність шкідливих звичок може підвищувати ризик бронхолегеневої дисплазії, за рахунок слабкості центральної регуляції дихання та м’язів діафрагми.
6. Несприятливі умови попередніх вагітностей (аборти та викидні), які зареєстровані достовірно частіше у хворих на класичну бронхолегневу дисплазію (φ<0.01), сприяють порушенням органогенезу плода та передчасним пологам, що розглядується як основа бронхолегеневої дисплазії.

**Список літератури**.

1. Овсянніков Д.Ю. Система оказания медицинской помощи детям, страдающим бронхолегочной дисплазией. – М.:МДВ, 2010. – 151с.
2. Протокол надання допомоги новонародженій дитині з дихальними розладами Наказ МОЗ №484 від 21-08-2008
3. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R., 2008 "Epidemiology and causes of preterm birth". The Lancet 371: 75-84.
4. Протокол медичного догляду за новонародженою дитиною з малою масою тіла при народженні Наказ МОЗ №584 від 29-08-2006
5. Классификация клинических форм бронхолегочных заболеваний детей. М., Росийское респираторное общество, 2009:18