

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

Сенаторова Г.С., Логвінова О.Л.

## ОЦІНКА ВПЛИВУ НЕІНФЕКЦІЙНИХ ФАКТОРІВ ПЕРІНАТАЛЬНОГО ПЕРІОДУ НА РОЗВИТОК БРОНХОЛЕГЕНЕВОЇ ДИСПЛАЗІЇ

Харківський національний медичний університет, Україна

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

**Резюме:** за останні роки, на тлі зниження смертності недоношених новонароджених, значно виросла кількість дітей зі сформованою бронхолегеневою дисплазією. В статті приведені сучасні погляди на патогенез бронхолегеневої дисплазії, проведений аналіз причино-наслідкового зв'язку між неінфекційними перинатальними чинниками та формуванням захворювання. В ході дослідження доведено, що серед неінфекційних пренатальних хвороб у матері найбільш вагомо на розвиток бронхолегеневої дисплазії у недоношених впливають ендокринна та серцево-судинна патології.

**Key words:** children, bronchopulmonary dysplasia, factors

**Abstract:** 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.

**Ключевые слова:** дети, бронхолегочная дисплазия, факторы риска

**Резюме:** за последние годы, на фоне снижения смертности недоношенных новорожденных, значительно выросло 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 выявленный наиболее значимое влияние эндокринной и сердечно-сосудистой патологий на развитие бронхолегочной дисплазии.

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

Тривалий час гіпероксія в дихальних шляхах та волюмо-/баротрама розглядалися 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. Удосконалення діагностики чинників розвитку бронхолегеневої дисплазії шляхом визначення причино-наслідкового зв'язку між неінфекційними перинатальними чинниками та формуванням 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 спостереженням знаходилось 96 дітей від 1 місяця до 3 років життя з діагнозом бронхолегенева дисплазія. Діагноз був встановлений згідно міжнародній класифікації хвороб 10 перегляду (шифр P27.0), 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:  $A(ск) = -38 + (A(г) + A(п)) / 4$ . Де,  $A(ск)$  – скорегований вік у місяцях,  $A(г)$  – гестаційний вік дитини у тижнях,  $A(п)$  – паспортний вік у тижнях.

Оцінка достовірності проводилась за непараметричним методом Манна-Уїтні (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 обстежених 56 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 дисплазії середній скорегований вік - 5,562+5,83 місяців. В групі порівняння вік обстежених був 7,069+4,29 місяців.

Гестаційний вік при народженні 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. Середній гестаційний вік у обстежених групи порівняння був 30,91+2,63 тижнів.

Вагітність у матерів дітей як з класичною бронхолегеневою дисплазією так і з «новою» БЛД достовірно частіше перебігала з гестозом першої половини вагітності  $p < 0,01$  (таблиця). Ризик виникнення класичної БЛД при наявності гестозу першої половини у матерів складав 2,443 (рівень значущості за критичними ознаками  $\phi$  1,64-2,31 ( $\phi < 0,01$ )). Ймовірність розвитку «нової» бронхолегеневої дисплазії у недоношених від матерів з гестозом першої половини дещо нижча та недостовірна (1,478; значущості за критичними ознаками  $\phi$  1,64-2,31 ( $\phi > 0,05$ ), дана

ознака в цієї групі потребує подальших досліджень зі збільшеною чисельністю вибірки. Не виключно, що саме спазм судин, за рахунок викиду у кров ендотелію може обумовлювати гіпоксичні та дістрофічні зміни у ембріональній та псевдогландулярній стадіях онтогенезу легень. В цей період відбувається епітеліально-мезенхімальні взаємодії, надзвичайно важливі для правильного паттерну легень.

Гестоз другої половини спостерігався у 16(28,5%) матерів дітей з «класичною» БЛД, та був розподілений наступним чином: набряки (16;28,5%), артеріальна гіпертензія (10;17,8%). Протеїну у сечі під час вагітності у матерів в групі дітей з класичною БЛД виявлено не було. В групі з «ною» бронхолегеневої дисплазією 6(15%) матерів мали набряки, у 7 (17,5%) жінок спостерігалася артеріальна гіпертензія і 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 ( $p>0,05$ ).

**Таблиця.**

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

Чинники	Пацієнти з класичною БЛД	Пацієнти з «ною» БЛД	Обстежені групи порівняння	Достовірність різниць(p)	
	1гр. (n=56)	2гр. (n=40)	3 гр. (n=20)	1гр/3гр	1гр/3гр
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%)	$p>0,05$	$p>0,05$

Ураховуючи, що в основі патогенезу гестозів лежить генералізований спазм судин з подальшим порушенням мікроциркуляції, ми визначили матерів з «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: вегето-судинна дистонія (ВСД) по гіпертонічному типу (2;3,5%), ВСД по гіпотонічному типу (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 чиї матері мали серцево-судинну патологію складав 0,509 (рівень значущості за критичними ознаками  $\varphi$  1,64-2,31 ( $\varphi > 0,05$ )), що недостовірно. В той час, як ймовірність розвитку бронхолегеневої дисплазії у недоношеного від матері з ожирінням досягала 2,68 (рівень значущості за критичними ознаками  $\varphi$  1,64-2,31 ( $\varphi < 0,01$ )). Дані наводять на думку вагомого внеску гормональної регуляції не тільки в розвиток легень, а і в адаптацію респіраторної системи недоношеного. Одним із механізмів можна вважати порушення у гіпоталамо-гіпофізарно-наднирниковій 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 з «ноюю» 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 «ноюю» БЛД з комбінованими гестозами була розподілена наступним чином: вегето-судинна дистонія (ВСД) по гіпертонічному типу (6;15%), ВСД по гіпотонічному типу (1;2,5%), гіпертонічна хвороба (3;7,5%). Ризик виникнення «ноюї» бронхолегеневої дисплазії у матерів з патологією серцево-судинної системи досягав 3,973 (рівень значущості за критичними ознаками  $\varphi$  1,64-2,31 ( $\varphi < 0,01$ )). Ураховуючи, що в патогенезі «ноюї» БЛД значну роль грає порушення росту альвеол та капілярів легень, не виключна саме пригнічуюча роль ендотеліїну щодо їх росту, що потребує подальших досліджень. Звертає увагу висока частота ендокринної патології

серед матерів дітей з «ноюю» БЛД: ожиріння у 6 жінок (15%), цукровий діабет вагітних у 2 обстежених (5%), дифузний токсичний зоб у однію матері (2,5%). Достовірною була ймовірність формування «ноюї» бронхолегеневої дисплазії від матерів з ендокринною патологією (3,551; рівень значущості за критичними ознаками  $\varphi$  1,64-2,31 ( $\varphi < 0,01$ )).

В групі порівняння матері страждали на дискинезію 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, «ноюю» БЛД та групою порівняння виявлено не було. У недоношених матерів з анемією вагітних ризик розвитку класичної БЛД складав 0,298 ( $\varphi > 0,05$ ), а «ноюї» бронхолегеневої дисплазії – 1,037 ( $\varphi > 0,05$ ), що не є достовірним.

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

## **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-наднирникові порушення з ймовірним зниженням синтезу кортизолу, що гальмує дозрівання легень.

2. Серед матерів пацієнтів «новою» 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 з «новою» бронхолегеневою дисплазією спостерігалась патологія пов'язана з судинною регуляцією. Ураховуючи, що в патогенезі «нової» бронхолегеневої дисплазії грає значно роль порушення росту альвеол та капілярів легень, не виключний вплив стану судинної регуляції у вагітної артеріогенез.

### **Список літератури.**

1. Протокол надання допомоги новонародженій дитині з дихальними розладами  
Наказ МОЗ №484 від 21-08-2008
2. Овсянніков Д.Ю. Система оказания медицинской помощи детям, страдающим бронхолегочной дисплазией. – М.:МДВ, 2010. – 151с.
3. Northway W, Moss R, Carlisle K, Parker B, Popp R, Pitlick P, Eichler I, Lamm R, Brown B Jr.. Late pulmonary sequelae of bronchopulmonary dysplasia. N Engl J Med 1990; 323: 1793-1799.
4. Протокол медичного догляду за новонародженою дитиною з малою масою тіла при народженні Наказ МОЗ №584 від 29-08-2006
5. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R., 2008 "Epidemiology and causes of preterm birth". The Lancet 371: 75-84.
6. Классификация клинических форм бронхолегочных заболеваний детей. М., Российское респираторное общество, 2009:18
7. Piotr Hajduk. Fgf10 gene expression is delayed in the embryonic lung mesenchyme in the adriamycin mouse model / Paula Murphy, Prem Puri // Pediatric Surgery International. – 2010. – V. 26, № 1. – P.23-27.
8. Leppäranta O. Transcription factor GATA-6 is expressed in quiescent myofibroblasts in idiopathic pulmonary fibrosis / Pulkkinen V, Koli K, Vähätalo R, Salmen-

- kivi K, Kinnula VL, Heikinheimo M, Myllärniemi M. // *Am J Respir Cell Mol Biol.* – 2010. - V. 42(5). – P.26-32.
9. Blachford KG, Thurlbeck WM. Lung growth and maturation in experimental oligo-hydramnios in the rat. *Pediatr Pulmonol* 3:328–333, 1987.[Medline]
  10. Mark A Underwood MD Amniotic Fluid: Not Just Fetal Urine Anymore / William M Gilbert MD2 and Michael P Sherman MD1 // *Journal of Perinatology* (2005) 25, 341–348. doi:10.1038/sj.jp.7211290
  11. Jobe A. An unknown: lung growth and development after very preterm birth. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:1529–1530
  12. Hoo A, Dezateux C, Henschen M, Costeloe K, Stocks J. Development of airway function in infancy after preterm delivery. *J Pediatr* 2002;141:652–658.
  13. da Costa SP Development of Sucking Patterns in Pre-Term Infants with Bronchopulmonary Dysplasia. van der Schans CP, Zweens MJ, Boelema SR, van der Meij E, Boerman MA, Bos AF *Neonatology*. 2010 May 4;98(3):268-277.
  14. Rose M. Viscardi Ureaplasma Species: Role in Diseases of Prematurity MD Clinics in Perinatology *Pediatr Res*. 2010 Jun;67(6):630-5.