

ГЕНДЕРНІ ТА СІМЕЙНІ АСПЕКТИ БРОНХОЛЕГЕНЕВОЇ ДИСПЛАЗІЇ У ДІТЕЙ

Харківський національний медичний університет

Викладені сучасні погляди на етіологію бронхолегеневої дисплазії, проаналізовано гендерний ризик і сімейна схильність до розвитку даного захворювання. Визначена достовірно менша частота захворюваності на бронхолегенева дисплазію у дітей жіночої статі, що ймовірно обумовлено особливостями жіночого гормонального статусу. Доведений сімейний ризик розвитку пневмонії в неонатальному періоді та розвитку респіраторного дистрес-синдрому в періоді новонародженості у сибсів дітей, хворих на бронхолегенева дисплазію. Виявлена схильність до розвитку респіраторної патології в старшому віці у сибсів дітей з бронхолегеневою дисплазією доношених.

Ключові слова: діти, бронхолегенева дисплазія, спадковість.

ГЕНДЕРНЫЕ И СЕМЕЙНЫЕ АСПЕКТЫ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИИ У ДЕТЕЙ

Изложены современные взгляды на этиологию бронхолегочной дисплазии, пранализирован гендерный риск и семейная предрасположенность к развитию данного заболевания. Определена достоверно меньшая частота заболеваемости бронхолегочной дисплазией у детей женского пола, вероятно, обусловленная особенностями женского гормонального статуса. Доказан семейный риск развития пневмонии в неонатальном периоде, развития респираторного дистресс-синдрома в период новорожденности у сибсов детей, больных бронхолёгочной дисплазией. Обнаружена склонность к развитию респираторной патологии в старшем возрасте, у сибсов детей с бронхолегочной дисплазией доношенных.

Ключевые слова: дети, бронхолегочная дисплазия, наследственность.

GENDER AND FAMILY ASPECTS BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA IN CHILDREN

In this article the current views on the etiology of bronchopulmonary dysplasia, the analysis of gender and family risk of susceptibility to this disease. Determined significantly lower frequency of incidence of bronchopulmonary dysplasia in female children, which may be due to the peculiarities of women's hormonal status. It was proved family risk of pneumonia in the neonatal period of respiratory distress syndrome in the newborn period in sibs of children suffering from bronchopulmonary dysplasia. Revealed a tendency to develop respiratory disease in older age, in sibs of children with bronchopulmonary dysplasia was born in term.

Key words: children, bronchopulmonary dysplasia, heredity

Бронхолегенева дисплазія (БЛД) починається в перинатальному періоді. Тривалий час етіологія БЛД розглядалася як вплив постнатальних факторів – гіпероксії, баротравми, волюмотравми. У зв'язку з цим терапевтичні заходи щодо виходжування новонароджених з респіраторними порушеннями були направлені на впровадження щадних методів вентиляції недоношених, що привело до підвищення показників виживання дітей з низькою й екстремально низькою масою тіла [1]. Разом з тим, відмічена тенденція до росту частоти виникнення БЛД внаслідок її «нової» форми у дітей з масою менше за 1000 г. (32 тижні гестації), в патогенезі якої провідну роль грає не фіброзування, а порушення альвеоляризації й ангиогенезу [2]. На сьогодні серед причин БЛД на перший план виходять затримка розвитку легень, генетична схильність, природжений дефіцит сурфактанту, гендерна і расова належність, внутрішньоутробна інфекція, метаболічні зсуви, патологія, асоційована з порушенням нейро-респіраторного драйву. Дослідження останніх років направлені на виявлення генетичних детермінант і спадковості в розвитку БЛД.

За показниками різних центрів, БЛД розвивається в середньому у 30 % новонароджених дітей, що знаходились на штучній вентиляції легень [2]. Відомо, що чоловіча стать вважається фактором ризику розвитку БЛД. Так, за даними

Російського респіраторного суспільства недоношені діти чоловічої статі страждають у 3 рази частіше на класичну форму БЛД і в 1,6 рази більше на «нову» форму БЛД [2]. Американське торакальне суспільство теж наголошує на більш часту реєстрацію класичної форми БЛД у новонароджених чоловічої статі [3]. В літературі даних про гендерні особливості БЛД у новонароджених в Україні, на жаль, знайти не вдалося.

Респіраторні розлади пов'язані як з факторами, що порушують процес народження (недоношеність, гіпероксія, баро- і волюмотравма), так із проблемами адаптації зовнішнього дихання (сімейна схильність до респіраторних розладів, розвитку інфекції та затримки альвеолярного росту). Генетична характеристика сімейної схильності до респіраторних розладів, розвитку інфекції та затримки альвеолярного росту складна. Не виключені обмеження в межах однієї раси. Так, недоношені афро-американської популяції мають менше випадків БЛД ніж Європейської [4].

Існує декілька функціональних категорій генів, необхідних для неонатальної адаптації, що прямо чи посередньо впливають на ризик БЛД через оточуючі чи конституційні фактори: по-перше, мутації генів, відповідальних за ліпіди, у тому числі і сурфактантна; по-друге, порушення синтезу сурфактантних протеїнів (SP-A, SP-B, SP-C, SP-D); по-третє, онтогенез легень, який контролюють фактори росту та гормони; по-четверте, каталізатори іонного транспорту, що впливають на легеневий кровообіг і первинну запальну відповідь [4].

Науковці знаходяться тільки на першому кроці до розуміння генетичного впливу на схильність до БЛД. В даний час діагноз часто ставиться клінічно та, на жаль, патоморфологічно. А у школярів, що народилися недоношеними, часто відзначається субнормальна функція легенів. Згідно з сучасними уявленнями, гени можуть адитивно або синергічно сприяти пошкодженню тканин. Для кращого розуміння біологічних механізмів і фенотипу БЛД необхідне інтенсивне вивчення великої кількості алельних варіантів і сімейних особливостей респіраторної системи. Застосування кожного з них зможе наблизити настання нової ери в

неонатальній пульмонології. Однак досліджень гендерного і сімейного впливу на формування БЛД в Україні вкрай недостатньо.

Метою даної роботи було удосконалення діагностики чинників розвитку БЛД шляхом визначення впливу гендерного ризику БЛД у дітей та аналізу схильності до респіраторної патології сибсів, пробанди яких мають БЛД.

Матеріал і методи. В Обласному центрі діагностики та лікування БЛД у дітей Харківської обласної дитячої лікарні було обстежено 98 дітей з БЛД та 123 сибси хворих на БЛД. Діагноз БЛД був встановлений згідно з Міжнародною класифікацією хвороб X перегляду. Форма захворювання визначалися за класифікацією клінічних форм бронхолегеневих захворювань дітей Російського респіраторного суспільства (2009). Перший етап включав визначення гендерного ризику шляхом регресійного аналізу, на другому етапі були визначені фактори ризику розвитку респіраторної патології в сім'ях дітей, хворих на БЛД. Сибси – брати та сестри пробанда – спостерігалися в основній групі. Групу порівняння склали 20 практично здорових дітей. Для вивчення сімейної схильності до респіраторної патології були використані методи виявлення ризику розвитку респіраторного дистрес-синдрому та/чи пневмонії в неонатальному періоді у сибсів, дітей хворих на БЛД; визначення схильності сибсів дітей з БЛД до рецидивуючої та хронічної патології нижніх дихальних шляхів у постнеонатальному періоді. Інформовану згоду батьки дітей підписували до початку дослідження. Гендерна оцінка проводилась за непараметричним методом Манна–Уїтні, сімейний ризик оцінювався за методом аналізу якісних ознак з використанням критерію Фішера.

Результати та їх обговорення. Для визначення гендерного ризику обстежено 98 дітей хворих на БЛД. Із них 46 (46,9±5,1 %) дітей з класичною БЛД; 36 (37,7±4,9 %) - з «новою» формою БЛД та 16 (16,3±3,7 %) – з БЛД доношених.

В групі дітей з класичною формою БЛД виявлено в 1,8 раза більше пацієнтів чоловічої статі ($p < 0,01$). Розподіл жін.:чол. у хворих на «нову» форму БЛД складав 1:1,45 ($p < 0,01$). Дітей чоловічої статі з БЛД доношених було в 1,43 раза більше ($p < 0,01$). Отже, отримані результати свідчать про достовірно більшу

частоту формування БЛД у новонароджених чоловічої статі. Не виключний вплив особливостей гормонального статусу у пацієнтів жіночої статі як протектора синтезу сурфактанту, стимулятора альвеоло-капілярного росту, що потребує подальших досліджень.

Для реалізації другого етапу дослідження було обстежено 123 сибси дітей хворих на БЛД. Із них 55 (45,1±4,4 %) сибсів дітей з класичною БЛД; 42 (35,5±4,3 %) сибси пацієнтів з «новою» формою БЛД та 26 (21,7±3,7 %) братів та сестер хворих на класичну БЛД. Розподіл сибсів дітей хворих на БЛД за нозологічними формами наведений в таблиці.

Респіраторний дистрес-синдром у неонатальному періоді виявлений у 2 (3,6±2,5 %) сибсів дітей з класичною БЛД. При аналізі якісних ознак виявлено, що класична БЛД у пробандів не асоційована з ризиком розвитку респіраторного дистрес-синдрому у сибсів в неонатальному періоді ($p > 0,05$). Пневмонія в неонатальному періоді у сибсів визначена у 7 (12,7±4,5 %) дітей основної групи та у 1 (5,0±5,0 %) дитини групи порівняння. Ризик розвитку пневмонії у неонатальному періоді в основній групі складав 1,647, рівень значущості за критичними ознаками 1,64–2,31, ($p < 0,05$), що може свідчити про асоціацію класичної БЛД у пробандів з ризиком пневмонії у сибсів в неонатальному періоді. Враховуючи значну роль адаптації зовнішнього дихання й інфекції в генезі пневмонії, в неонатальному періоді необхідно приділяти увагу пренатальній діагностиці ймовірних збудників і використанню щадних методів виходжування дітей, пробандам яких був встановлений діагноз класична БЛД.

Асоціації схильності сибсів до рецидивуючої респіраторної патології з наявністю у пробандів класичної БЛД виявлено не було ($\phi = 1,065$, рівень значущості 1,64–2,31, $p > 0,05$).

У пацієнтів з «новою» формою БЛД (36 дітей) було виявлено 42 сибси (основна група). Респіраторний дистрес-синдром неонатального періоду спостерігався достовірно частіше у сибсів дітей з «новою» формою БЛД ніж у дітей групи порівняння ($p < 0,05$) (табл.). Всі 16 (38,1±7,5 %) дітей з респіраторним дистрес-синдромом в основній групі були недоношеними [термін гестації

34,33±1,66 тижня]. Виявлена тенденція до асоціації «нової» форми БЛД у пробандів з ризиком респіраторного дистрес-синдрому новонароджених ($\phi = 1,196$, рівень значущості 1,64-2,31, $p > 0,05$). Ризику пневмонії в неонатальному періоді у сибсів дітей хворих на БЛД, виявлено не було ($\phi = 0,033$, рівень значущості 1,64-2,31, $p > 0,05$). У дітей основної групи спостерігалася тенденція до субнормальної функції легень (рецидивуючий бронхіт у 2 (4,7±3,3 %) пацієнтів; пневмонії, що виникали частіше ніж 2 рази на рік у 1 (2,4±2,4 %) дитини). Ризик схильності до субнормальної функції легень ($\phi = 0,324$, рівень значущості 1,64-2,31, $p > 0,05$)

Таким чином, у сибсів дітей, хворих на «нову» форму БЛД, дещо вища ймовірність розвитку респіраторного дистрес-синдрому в період новонародженості. Не виключена генетична схильність до невиношування вагітності та сповільненої альвеоляризації й ангиогенезу у сибсів, пробанди яких мали «нову» форму БЛД, що необхідно враховувати в період респіраторної адаптації, особливо у недоношених новонароджених. Ризик субнормальної функції легень у старшому віці у дітей основної групи в порівнянні з групою здорових дітей недостовірний.

БЛД доношених спостерігалася у 16 пацієнтів. В основну групу входило 26 (21,7±3,7 %) сибсів, пробанди яких мали БЛД доношених (табл.). Наявність БЛД доношеного у пробанда знаходилось в зоні ризику виникнення респіраторного дистрес-синдрому в період новонародженості ($\phi = 1,873$, рівень значущості 1,64-2,31, $p < 0,05$), та не асоціювалося з пневмонією ($\phi = 0,198$, рівень значущості 1,64-2,31, $p > 0,05$) у сибсів. Для сибсів, пробанди яких мали БЛД доношених був виявлений достовірно високий ризик розвитку респіраторної патології в старшому віці ($\phi = 2,713$, рівень значущості 1,64-2,31, $p < 0,01$), що нарівні з відсутністю ризику неонатальних розладів свідчить про більшу значущість сімейної схильності до респіраторної патології у дітей основної групи в більш старшому віці. Не виключений більш суттєвий вплив сімейної схильності до респіраторної патології в сім'ях дітей з БЛД доношених, ніж наявність порушень респіраторної адаптації й терапевтичне втручання в неонатальний період.

Висновки

1. Виявлена достовірна менша частота формування бронхолегеневої дисплазії у пацієнтів жіночої статі, що збігається з даними інших дослідників і може бути обумовлено особливостями жіночого гормонального статусу, яка сприяє синтезу сурфактанту, сповільненню фіброзування та стимуляції альвеолокапілярного росту.
2. В сім'ях дітей, хворих на класичну бронхолегеневу дисплазію існує ризик пневмонії у неонатальному періоді, що потребує уваги до пренатальної діагностики інфекційних факторів і використання щадних методів виходжування.
3. Доведений ризик народження недоношеними та розвитку респіраторного дистрес-синдрому в період новонародженості у сибсів дітей, хворих на «нову» форму БЛД, обумовлений, як сімейною схильністю до народження недоношених, так і порушенням онтогенезу легень.
4. Отримані результати стосовно бронхолегеневої дисплазії доношених визначили схильність до розвитку респіраторної патології в старшому віці, яка обумовлює необхідність генетичного дослідження сибсів дітей з БЛД доношених щодо захворювань легень.

Список літератури

1. Протокол медичного догляду за новонародженою дитиною з малою масою тіла при народженні. Наказ МОЗ України № 584 від 29.08.2006.
2. Овсянников Д.Ю. Система оказания медицинской помощи детям, страдающим бронхолегочной дисплазией./ Д.Ю. Овсянников – М.:МДВ, 2010. – 151 с.
3. Northway W.H. Jr. Bronchopulmonary dysplasia: 30 years later./ W.H. Northway // 4th International Conference on Pediatric Pulmonology, February 21–24, 2000. Nice, France: Editions E.D.K. – 2000. – P. 5.
4. Hallman M., Haataja R. Genetic influences and neonatal lung disease Seminars of Neonatology / M.Hallman, R.Haataja . – 2003. – V. 8. – P. 19-27.

5. Thomas W. Bronchopulmonale Dysplasie Fruehgeborener Epidemiologie, Pathogenese und Therapie./ W. Thomas // Monatsschrift Kinedrklind.– 2005. – V. 153. – P. 211-219 .
6. Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia changes in pathogenesis, epidemiology and definition. E.Bancalari, N. Claure, I.R. Sosenko //Semin. Neonatology.– 2003. – V. 8. – P. 63-71 .
7. Kusuda S. Morbidity and mortality of infants with very low birth weight in Japan: center variation. // Pediatrics.– 2006. – V. 118. – P. 1130-1138 .
8. Girosi D. The lung and the gut: Common origins, lose links / D.Girosi, S. Bellodi, F.Sabatini, G. A. Rossi // Paediatric respiratory reviews. – 2006. – V. 7. – P.235-239.
9. Hajduk P. Fgf10 gene expression is delayed in the embryonic lung mesenchyme in the adriamycin mouse model / P. Hajduk, P.Murphy, P.Puri // Pediatric Surgery International. – 2010. – V. 26. – P.23-27.
- 10.Escobar G.J. Short-term outcomes of infants born at 35 and 36 weeks gestation: we need to ask more questions. / G.J. Escobar, R.H. Clark, J.D. Greene // Semin Perinatol.– 2006. – V. 30 (1). – P.28-33.
- 11.Pulver L.S. Weight for gestational age affects the mortality of late preterm infants. / L.S. Pulver, G. Guest-Warnick, G.J .Stoddard, C.L. Byington, P.C. Young. // Pediatrics.– 2009. – V. 123 (1). – P.25-32.
- 12.McIntire D.D., Leveno K.J. Neonatal mortality and morbidity rates in late preterm births compared with births at term. / McIntire D.D., Leveno K.J. // Obstet gynecol.– 2008. – V. 111 (1). – P.35-41.