

Секция «Фундаментальная медицина»

**Перинатальные аспекты формирования бронхолегочной дисплазии у
младенцев, родившихся недоношенными**

Панов Павел Владимирович

Аспирант

*Башкирский государственный медицинский университет, педиатрический, уфа,
Россия*

E-mail: panov_home@ufacom.ru

Актуальность темы: Внедрение современных перинатальных технологий привело к увеличению выживаемости детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела (ОНМТ, ЭНМТ). Все большее влияние на прогноз здоровья и жизни данной категории детей стала оказывать бронхолегочная дисплазия (БЛД), которая впервые была описана в 1967 году W.H. Northway [15]. Диагностические и классификационные критерии БЛД многократно менялись и получили свое современное отражение в 2008 году на XVIII Национальном Конгрессе по болезням органов дыхания в г. Екатеринбурге [3, 4, 7]. Возможны различные исходы БЛД от клинического выздоровления до развития тяжелых осложнений и высокой летальностью на первом году жизни [5, 8, 9, 11, 12, 16, 17]. Инвалидизация пациентов, нередкость ошибок в диагностике и тактике ведения больных – все это придает проблеме БЛД не только большую медицинскую, но и социальную значимость [1, 6]. Существует ряд научно-практических проблем данной патологии. Так, недостаточно изучены иммуногенетические механизмы, определяющие формирование БЛД, влияющие на тяжесть течения и исход заболевания. Генетические факторы возможно способствуют развитию БЛД [14]. Ряд авторов считают БЛД многофакторным заболеванием с преимущественно генетическим влиянием, изучаются гены с мультифакториальными функциями [2].

Изучение факторов риска, иммуногенетических аспектов формирования БЛД и критериев диагностики тяжести поражения представляет научный и практический интерес [10, 13].

Цель исследования: оценить влияние перинатальных факторов и генов главного комплекса гистосовместимости на формирование БЛД у недоношенных младенцев для поиска современных методов профилактики и снижения тяжести поражения легких.

Пациенты и методы исследования: Ретроспективное и проспективное исследование: 525 глубоконедоношенных новорожденных с гестационным возрастом менее 32 недель, находившихся на лечении в Неонатальном центре РДКБ. Основную группу составили дети старше месяца с БЛД (n = 101), а группа сравнения была сформирована из недоношенных детей аналогичного гестационного возраста с респираторным дистресс-синдромом, но без формирования БЛД (n = 355). Диагнозы БЛД и ее формы устанавливались в соответствии с новой отечественной рабочей Классификацией клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей 2008 года [3]. Проведен анализ материнского анамнеза, особенностей неонатального периода, респираторной и нутритивной поддержки, лабораторных данных, результатов лучевой диагностики. Изучено распределения генов HLA-региона: типирование HLA-локусов A, B (комплиментзависимый микролимфоцитотоксический тест по методу Терасаки с использованием гистотипирующих сывороток фирм «ГИСАНС», Санкт-Петербург); HLA-DNK – типирование

для локуса DRB1 (метод ПЦР с сиквенс-специфическими праймерами PSR-SSP фирмы «Protrans», Германия, используя амплификатор «GENIUS 500310»). Статистическую обработку результатов исследования проводили в операционной среде Windows XP с использованием программы «STATISTICA 6.0». Наличие или отсутствие ассоциации с HLA- локусами оценивалось по величине относительного риска (Relative Risk - RR) по методу Woolf. Значение RR не менее 2,0 учитывалась как положительная ассоциация. Вычислялся также показатель отношения шансов OR (Oddis Retio). Статистическую достоверность определялась по точному двухстороннему критерию Фишера.

Результаты: Несмотря на увеличение доли пролеченных маловесных детей с 14,7% в 2006 году до 20,5% в 2011 году и 29,2% в 2012 году, частота формирования БЛД у недоношенных новорожденных, находившихся на ИВЛ или получивших другую респираторную терапию в неонатальном периоде снизилась с 31% в 2006 году до 21,4% в 2011 году и 14,3% в 2012 году, что объясняется изменением критериев диагностики БЛД и улучшением методов респираторной поддержки и неонатального ухода. Более 60% больных с БЛД приходилось на детей с ЭНМТ. Установлено, что в семьях основной группы значимо чаще встречались вредные привычки: курение и злоупотребление алкоголем (25,5% против 9,6%; $\chi^2 = 16,03$; $p=0,0006$), бронхолегочные (27,6% против 10,2%; $\chi^2 = 18,2$; $p=0,0005$) и аллергические заболевания (18,4% против 4,5%; $\chi^2 = 19,5$; $p=0,0005$), воспалительные заболевания почек (9,1% и 2,3%; $\chi^2 = 8,5$; $p=0,005$), женской половой сферы с обострением во время беременности и развитием хориоамнионита (29,6% и 9,6%; $\chi^2 = 24,3$; $p=0,0005$), отягощенный акушерский анамнез: аборт, выкидыш, мертворождения, невынашивание (50,1% и 23,9%; $\chi^2 = 24,1$; $p=0,0005$), неблагоприятное течение беременности (угроза прерывания, гестоз и др.), патология родов (отслойка плаценты, оперативное родоразрешение) (43,9% и 16,6%; $\chi^2 = 31,5$; $p=0,0005$). Для детей основной группы были характерны тяжелые респираторные нарушения, в том числе болезнь гиалиновых мембран, врожденная пневмония, отмечалось неполноценное энтеральное и парентеральное питание. Подтверждены известные факторы риска БЛД: принадлежность к мужскому полу (71,4%), ИВЛ с 60 - 90% кислородом более 6 суток (61,2% против 29,8% в группе сравнения, $p<0,05$) и оксигенотерапия более 28 суток (10,1%), асфиксия при рождении (93,9%). В группе сравнения достаточно было применение газовой смеси с 35% кислородом через назальные канюли или в кислородной палатке. Как известно, неблагоприятное течение анте- и интранатального периодов способствует задержке роста и дифференцировки легких и бронхов, нарушению формирования сурфактантной системы у плода и нарушению дыхания у новорожденного [16]. Гемодинамически значимый ОАП регистрировался у 23,5%, легочная гипертензия у 12,2%, ретинопатия недоношенных – у 48%, перивентрикулярная лейкомаляция – у трети детей основной групп. Достоверно чаще диагностировались ВЖК III-IV степени, бактериальный сепсис новорожденного. В группе недоношенных младенцев с БЛД отмечено повышение частоты встречаемости HLA - специфичностей A28 (частота аллелей 0,0678 против 0,0127 в контрольной группе, OR=5,65; $p<0,05$), B22 (частота аллелей 0,0508 против 0,0169 в контрольной группе, OR=3,1; $p<0,05$),. Минимальными и достоверными среди значений относительного риска оказались B18 (частота аллелей 0,0169 против 0,0762 в контрольной группе, OR=0,209; $p=0,02$), B16 (частота аллелей 0,0694 против 0,0805 в контрольной группе, OR=0,197; $p=0,02$), DRB1*11 (частота аллелей 0,0423 против 0,1179 в контрольной группе, OR=0,33; $p= 0,02$).

Заключение:

1. Установлена положительная ассоциация между развитием бронхолегочной дисплазии у недоношенных младенцев и определенными группами аллелей А, В, DRB1 локусов HLA-региона, что говорит о вероятном влиянии генов главного комплекса гистосовместимости на формирование бронхолегочной дисплазии.

2. Выявление наиболее значимых перинатальных и иммуногенетических факторов риска формирования БЛД у недоношенных детей позволит прогнозировать развитие данной патологии и улучшить прогноз заболевания.

Литература

1. 1. Бронхолегочная дисплазия. Методические рекомендации под ред. Н.Н. Володина. М.: РГМУ, 2010. С. 56.
2. 2. Генетика бронхолегочных заболеваний // Под ред. Пузырева В.П., Огородовой Л.М. М., 2010. С. 160.
3. 3. Геппе Н.А., Розина Н.Н., Волкова И.К. и др. Новая рабочая классификация бронхолегочных заболеваний у детей // Доктор Ру. 2009. № 1. С. 7-13.
4. 4. Классификация клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей // Российское респираторное общество. М., 2009.
5. 5. Козарезов С.Н. Клинико-патогенетические аспекты бронхолегочной дисплазии в стадии хронической болезни. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Минск, 2010.
6. 6. Научно-практическая программа «Бронхолегочная дисплазия». М., 2012.
7. 7. Овсянников Д.Ю. Хронические заболевания легких новорожденных: подходы к определению, критерии диагностики и вопросы современной классификации // Вопросы практической педиатрии. 2008. № 3 (5). С. 97-102.
8. 8. Овсянников Д.Ю. Система оказания медицинской помощи детям, страдающим бронхолегочной дисплазией. Руководство для практикующих врачей. М., 2010.
9. 9. Овсянников Д.Ю. Бронхолегочная дисплазия у детей первых трех лет жизни. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 2010.
10. 10. Панов П.В., Ахмадеева Э.Н., Байков Д.Э., Панова Л.Д. Перинатальные факторы риска бронхолегочной дисплазии у детей // Сборник трудов XXI Национального Конгресса по болезням органов дыхания. 25-28 октября 2011г. Уфа., 2011. С.120-121.
11. 11. Allen J., Zwerdling R., Ehrenkranz R. et al. American Thoracic Society. Statement on the care of the child with chronic lung disease of infancy and childhood // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2003. № 168. P. 356-396.
12. 12. Bancalary E., Claire N., Sosenko I.R.S. Bronchopulmonary dysplasia: changes in pathogenesis, epidemiology and definition // Semin. Neonatol. 2003. № 8. P. 63-71.

13. 13. Berger T, Bachmann H, Adams M, Schubiger G. Impact of improved survival of very low-birth-weight infants on incidence and severity of bronchopulmonary dysplasia // Biol Neonate. 2004. № 86. P.124.
14. 14. Jobe A.H., Bancalary E. Bronchopulmonary dysplasia // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2001. №163. P.1723-9.
15. 15. Northway W.H., Jr., Rosan R.C., Porter D.Y. Pulmonary disease following respiratory therapy of hyaline membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia // N. Engl. J. Med. 1967. № 276. P.357-368.
16. 16. Short E.J., Kirchner H.L., Asaad G.R. et al. Developmental sequelae in preterm infants having a diagnosis of bronchopulmonary dysplasia // Arch. Pediatr. Adolesc. Med. 2007. № 161 (11). P. 1082-1087.
17. 17. Thomas W., Speer C.O. Universitäts - Kinderklinik Würzburg. Bronchopulmonary dysplasia Frühgeborener Epidemiologie, Pathogenese und Therapie // Monatsschrift Kinderheilkd. 2005. № 153. P. 211-219.

Слова благодарности

Выражаем благодарность врачам лаборантам лаборатории гемодиализа РДКБ г.Уфы за помощь в проведении иммуногенетических исследований.

Иллюстрации

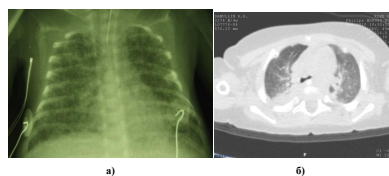


Рис. 1: 1) Рис.1. Лучевые методы диагностики БЛД: а) рентгенография органов грудной клетки; б) компьютерная томография легких больного младенца с БЛД.