



Г.С. Сенаторова<sup>1</sup>, О.Л. Логвінова<sup>1,2</sup>, Н.В. Башкірова<sup>2</sup>, Л.М. Черненко<sup>1</sup>

## РОЛЬ АТОПІЇ У ПЕРЕБІГУ ТА НАСЛІДКАХ БРОНХОЛЕГЕНЕВОЇ ДИСПЛАЗІЇ

<sup>1</sup>Харківський національний медичний університет МОЗ України,

<sup>2</sup>КУОЗ «Харківська обласна клінічна лікарня»

**Ключові слова:** бронхолегенева дисплазія, бронхіальна астма, IgE, діти.

**Ключевые слова:** бронхолегочная дисплазия, бронхиальная астма, IgE, дети.

**Key words:** bronchopulmonary dysplasia, bronchial asthma, IgE, children.

У статті представлено роль різних чинників у перебігу бронхолегеневої дисплазії шляхом виявлення ступеня впливу атопії на частоту та тривалість загострень. Виявлено, що хворі на класичну бронхолегеневу дисплазію та бронхолегеневу дисплазію доношених мають часті тривалі загострення, підвищений рівень IgE, що є предиктором формування бронхіальної астми.

В статті представлена роль різних факторів в теченні бронхолегочної дисплазії путем виявлення ступеня впливу атопії на частоту і тривалість загострень. Виявлено, що больні класичною формою бронхолегочної дисплазії і бронхолегочної дисплазії доношених мають часті тривалі загострення, підвищений рівень IgE, який являється предиктором формування бронхіальної астми.

The article presents the role of different factors in the course of bronchopulmonary dysplasia by identifying the degree of influence of atopy on the frequency and duration of exacerbations. It was found that patients with classic bronchopulmonary dysplasia, and bronchopulmonary dysplasia of term infants often have long exacerbation, increased level of IgE, which is pre announcer of bronchial asthma.

Відомо, що бронхолегенева дисплазія (БЛД) – поліетиологічне захворювання, перебіг якого супроводжується синдромами артеріальної гіпертензії, гіпотрофії, серцевої чи дихальної недостатності. В патогенезі дихальної недостатності при БЛД провідну роль відіграє обструкція центральних і периферійних дихальних шляхів (бронхообструктивний синдром), рестрикція альвеолярної тканини (пневмофіброз) і дифузійні розлади (потовщення альвеоло-капілярної мембрани). Синдром бронхообструкції супроводжує загострення класичної бронхолегеневої дисплазії, БЛД доношених. Він зумовлений гіперреактивністю бронхів на фоні хронічного запалення та фіброзу, що за патогенезом схоже на бронхіальну астму. Разом з тим, причино-наслідковий зв'язок цих захворювань дуже складний. З одного боку, згідно рекомендацій Глобальної стратегії лікування і профілактики бронхіальної астми GINA (2002), бронхолегеневу дисплазію включено у групу захворювань, з якими проводиться диференційний діагноз при підозрі на бронхіальну астму. Це підтверджується відсутністю достовірної різниці між частотою алергічних проявів у дітей з БЛД (38%) та популяційними показниками (30%) [1,3]. Однак доведено також, що діти старше 3 років з БЛД мають у двічі вищу частоту захворюваності на астму та значний ризик респіраторних захворювань, яким властивий перебіг з обструкцією дихальних шляхів [4,5].

Позиції провідних учених ґрунтуються на незворотності бронхіальної обструкції у відповідь на  $\beta_2$ -агоністи й відсутність підвищених IgE у дітей з бронхолегеневою дисплазією, що не властиве бронхіальній астмі [6]. БЛД правильніше відносити до так званих «астмоподібних станів», з відмінним від астми механізмом розвитку, факторами ризику, перебігом і відповіддю на лікування. Разом з тим, атопічна схильність, а значить і формування бронхіальної астми, може бути су-

путнім захворюванням [7]. Не виключений їх потенційний вплив на перебіг і наслідки бронхолегеневої дисплазії.

### МЕТА РОБОТИ

Удосконалення діагностики перебігу бронхолегеневої дисплазії шляхом виявлення ступеня впливу атопії на частоту і тривалість загострень захворювання.

### МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження проводили на кафедрі педіатрії і неонатології ХНМУ, на базі Центру діагностики та лікування бронхолегеневої дисплазії у дітей Харківської обласної дитячої лікарні. У групу спостереження ввійшли 68 пацієнтів з діагнозом бронхолегенева дисплазія; вік хворих – від 1 до 3 років. Серед них 49 дітей (72%) з класичною БЛД склали I групу, а 19 (28%) хворих на БЛД доношених – II групу. Діагноз бронхолегенева дисплазія встановлено згідно міжнародній класифікації хвороб 10 перегляду (шифр P27.0), критерії тяжкості визначали за класифікацією клінічних форм бронхолегеневих захворювань дітей Російського респіраторного товариства (2009 р.). У групи не входили діти з новою формою бронхолегеневої дисплазії. Враховували такі чинники та показники: алергічні прояви у рідних першої та другої лінії; наявність курців серед батьків; дитина мешкає у місті чи селі; вік, з якого дитини отримувала штучне вигодовування; клінічні прояви атопії; наявність підвищеного IgE. Інформовану згоду батьки дітей підписували до початку дослідження. Отримані результати оброблено стандартними статистичними методами.

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середній гестаційний вік дітей з класичною бронхолегеневою дисплазією склав  $30,63 \pm 2,64$ , що корелювало ( $r=+0,813$ ) з середньою масою тіла хворих ( $1624,19 \pm 497,03$  г). У доношених пацієнтів середня маса тіла при народженні складала  $3103 \pm 604,7$  г, середній гестаційний вік –  $38,84 \pm 0,93$ . Вияв-



лено вкрай слабку залежність маси тіла та гестаційного віку ( $r=+0,250$ ), що свідчить про відсутність кореляції між цими показниками й затримку внутрішньоутробного розвитку у більшості дітей II групи, що можна розглядати як один із факторів ризику розвитку БЛД доношених.

Штучну вентиляцію легень (ШВЛ) у I групі застосовували у 31 дитини (63%); тривалість ШВЛ складала у середньому  $36,36 \pm 40,27$  діб (мінімум 1 доба, максимум – 186). 18 дітей (37%) у період новонародженості киснезалежні, для них використовували СРАР із середньою тривалістю  $30,07 \pm 14,8$  доби. Виявлено кореляційні зворотні зв'язки середньої сили та слабкі між масою тіла при народженні і тривалістю ШВЛ ( $r=-0,458$ ), гестаційним віком і терміном використання штучного дихання ( $r=-0,300$ ). Киснезалежність також корелювала зв'язками середньої сили з масою тіла ( $r=-0,424$ ), зворотними слабкими – з гестаційним віком ( $r=-0,234$ ) дітей з класичною БЛД.

У 12 дітей (63%) II групи при народженні застосовували ШВЛ від 3 до 39 діб (у середньому  $17,08 \pm 9,43$  діб). Киснезалежними були всі діти II групи, середня тривалість –  $33,38 \pm 4,63$  доби. Не виявлено кореляції між гестаційним віком і тривалістю ШВЛ  $r=-0,184$  та масою тіла і терміном штучного дихання  $r=-0,036$  у дітей з БЛД доношених.

У I групі БЛД легкого ступеня діагностовано у 13 дітей (27%), середнього – у 24 (49%) хворих, у 12 пацієнтів (24%) виявлено тяжку БЛД. Середня частота загострень захворювання скрадала  $6,39 \pm 3,66$  разів на рік. У 3 дітей (6%) з класичною БЛД середньої тяжкості загострення реєстрували щомісяця. 7 пацієнтів (14%) з тяжкою бронхолегеневою дисплазією мали загострення у середньому  $14 \pm 0,57$  разів на рік. Доведено помірну зворотну залежність між частотою загострень і масою тіла при народженні ( $r=-0,515$ ), слабку – з гестаційним віком дитини ( $r=-0,322$ ). Тривалість загострення класичної БЛД складала  $16,15 \pm 6,38$  діб. У 6 дітей (12%) з тяжкою і середньотяжкою (4%) БЛД тривалість загострення сягала місяця. Виявлено слабкі зворотні кореляційні зв'язки між тривалістю загострень і гестаційним віком ( $r=-0,337$ ), масою тіла при народженні ( $r=-0,477$ ).

У 2 дітей (11%) з бронхолегеневою дисплазією доношених (II група) діагностовано середню тяжкість захворювання, 17 пацієнтів (89%) мали тяжкий ступінь БЛД. Захворювання легкого ступеня тяжкості не виявлено у жодного пацієнта II групи. Частота загострень у дітей з БЛД доношених скрадала  $7,04 \pm 3,95$  разів на рік. Не виявлено достовірних зв'язків між частотою загострень БЛД доношених і масою тіла ( $r=-0,058$ ), гестаційним віком ( $r=-0,107$ ). Середня тривалість загострення у дітей II групи –  $18,81 \pm 5,53$  діб. У 8 дітей (42%) терміни загострення коливались у межах 3–4 тижні, у 7 пацієнтів (37%) – 2 тижні.

Отже, дітям з бронхолегеневою дисплазією властиві часті тривалі загострення, що залежить від тяжкості БЛД та форми захворювання.

Проаналізовано сімейний анамнез дітей з класичною БЛД. У 4 родин (8%) дітей I групи у батьків виявлено прояви atopії (алергічний риніт (1; 2%), алергічний дерматит на побутову хімію (2; 4%) і ліки (1; 2%). У родичів другої

лінії проявів atopії не виявлено. Достовірної кореляції між наявністю atopії у сім'ї та тривалістю ( $r=-0,234$ ) і частотою загострень ( $r=-0,112$ ) у дітей з класичною БЛД не виявлено. Дещо більшою визначалась наявність курців серед матерів: 15 осіб (31%) палили на час обстеження у стаціонарі. Наявна пряма кореляція зі слабкими зв'язками між тривалістю загострення класичної бронхолегеневої дисплазії та курінням матері ( $r=+0,366$ ). Залежність частоти загострень БЛД у дитини від паління матері не виявлено. Мешканців міста серед дітей I групи 20 (41%), що не корелювало з тривалістю ( $r=-0,068$ ) та частотою ( $r=-0,097$ ) загострень.

38 (78%) пацієнтів з класичною БЛД з різних причин (перебування в палаті інтенсивної терапії, штучна вентиляція легень, неспроможність до ефективної лактації у матері) вигодовували штучно в середньому  $7 \pm 5,6$  днів. Не виявлено залежність між частотою ( $r=-0,046$ ) і тривалістю загострень ( $r=+0,039$ ) класичної бронхолегеневої дисплазії.

Клінічні прояви atopії у 12 дітей (25%) були у вигляді харчової алергії та кропив'янки (2 особи; 4%). Підвищений IgE відзначено у 9 пацієнтів (18%). Тривалість загострення сильно корелювала з харчовою алергією ( $r=+0,792$ ) і підвищеним IgE ( $r=+0,846$ ). Також виявлено сильні зв'язки частоти захворювання з IgE-залежною алергією ( $r=+0,807$ ).

У 5 родин (26%) дітей II групи у батьків виявлено прояви atopії (алергія на побутову хімію (4; 21%) та ліки (1; 5%). У бабусі однієї дитини (5%) була бронхіальна астма, у 2 матерів (10%) – хронічний бронхіт. Достовірної кореляції між наявністю atopії у родині й тривалістю ( $r=0,064$ ) і частотою загострень ( $r=0,169$ ) у дітей з БЛД доношених не виявлено. У 3 дітей матері палили (16%), що не впливало на частоту загострень ( $r=0,038$ ) і тривалість ( $r=0,102$ ) захворювання. Серед дітей II групи мешканців міста 5 (26%). Місце проживання не корелювало з частотою загострень ( $r=0,0123$ ) і тривалістю ( $r=0,099$ ) захворювання. 6 пацієнтів (32%) вигодовували штучно, що зумовлено відмовою від дитини ще у пологовому будинку, у зв'язку з наявністю у неї органічної патології центральної нервової системи. 10 дітей (53%) також мали вроджену патологію ЦНС, отримували тривалу ШВЛ у період новонародженості, що, ймовірно, зумовило складність вигодовування за рахунок відсутності стимуляції лактації та стресу матері. 3 дітей (16%) вигодовували до  $64 \pm 24,5$  діб життя. Раннє штучне вигодовування не залежало від частоти ( $r=-0,067$ ) і тривалості загострень ( $r=+0,035$ ).

Харчову алергію мали 5 дітей (26%). У 2 осіб (10%) виявлено вищий від норми рівень IgE. Достовірні кореляції виявлені тільки між підвищеним IgE і тривалістю ( $r=+0,846$ ), частотою загострень БЛД доношених ( $r=+0,807$ ).

Отже, наявність у дитини підвищеного рівня IgE можна вважати фактором ризику тривалих і частих загострень, а також предиктором формування бронхіальної астми у дитини з БЛД.

Враховуючи патогенез захворювань, ми припустили кілька чинників вищої частоти загострень у дітей з БЛД обтяженою IgE-залежною алергією:

- переключення імунної відповіді на  $Th_2$  тип, що спричинює недостатню противірусну відвоць;



- зниження порогу чутливості тучних клітин до їх ліберачії за рахунок IgE-залежних реакцій;
- метаплазія епітелію слизової оболонки бронхів.

Тривалість загострень класичної БЛД і БЛД доношених пов'язана з подовженням запалення IgE-опосередкованою алергією; поєднання у бронхообструктивному синдромі бронхоспазму, запалення, фіброзу дрібних бронхів і судин, що зумовлює необоротність обструкції з перебігом загострення, подібним до тяжкої бронхіальної астми.

#### ВИСНОВКИ

Хворі на класичну БЛД і БЛД доношених мають часті тривалі загострення, що залежить від тяжкості БЛД і форми захворювання.

У хворих на БЛД підвищений рівень IgE можна вважати фактором ризику тривалих і частих загострень, а також предиктором формування бронхіальної астми.

У план обстеження дітей з класичною формою БЛД і БЛД доношених необхідно вносити визначення рівня IgE для запобігання несприятливого перебігу захворювання.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Балаболкин И.И. Эпидемиология аллергических заболеваний

у детей / Балаболкин И.И. // Аллергические болезни у детей / Под ред. М.Я. Студеникина, И.И. Балаболкина. – М.: Медицина, 1998. – С. 94–107.

2. Burney P.G. Has the prevalence of asthma increased in children? Evidence from the national study of health and growth 1973–86 / Burney P.G., Chinn S., Rona R.J. // BMJ. – 1990. – №300 (6735). – P. 1306–1310.
3. Wong P.M. Emphisema in young adult survivors of moderate-to-sevtrbronchopulmonary dysplasia / Wong P.M., Lees A.N., Louw J. et al. // Eur. Respir. J. – 2008. – №32. – P. 321–328.
4. Walter et al. Low Birth Weight and Respiratory Disease in Adulthood: A Population-based Case-Control Study / Walter et al. // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2009. – №180 (2). – P. 176.
5. Fawke J. Lung Function and Respiratory Symptoms at 11 Years in Extremely Preterm Children: The EPICure Study / J. Fawke, S. Lum, J. Kirkby, E. Hennessy, N. Marlow, V. Rowell, S. Thomas, J. Stocks // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2010. – Vol. 182. – P. 237–245.
6. Baraldi E. Chronic lung disease after premature birth/ Baraldi E., Filippone M. // N. Engl. J. Med. – 2007. – №357. – P. 1946–1955.
7. Allen J. American Thoracic Society. Statement on the care of the child with chronic lung disease of infancy and childhood / Allen J., Zwerdling R. et al. // Am.J. Respir. Crit. Care Med. – 2003. – №168. – P. 356–396.

#### Відомості про авторів:

Сенаторова Г.С., д. мед. н., професор, зав. каф. педіатрії №1 і неонатології ХНМУ.

Логвінова О.Л., к. мед. н., асистент каф. педіатрії №1 і неонатології ХНМУ, керівник Обласного центру діагностики та лікування бронхолегеневої дисплазії у дітей КЗОЗ «Харківська обласна дитяча клінічна лікарня».

Башкірова Н.В., обласний пульмонолог Харківської області, зав. пульмонологічного центру КЗОЗ «Харківська обласна дитяча клінічна лікарня».

Черненко Л.М., магістр каф. педіатрії №1 і неонатології ХНМУ.

#### Адреса для листування:

Черненко Лариса Миколаївна. 61052, м. Харків, вул. Маршала Конєва, буд. 9, кв. 76.

Тел.: (067) 300 53 04.

E-mail: chernenko.larysa@gmail.com