

## Информативность ante- и интранатальных факторов риска развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных новорожденных

Н.М. Агарков<sup>1</sup>, Д.И. Кича<sup>2</sup>, Ю.Ю. Блинков<sup>3</sup>, В.Н. Анцупов<sup>4</sup>, Р.В. Проценко<sup>1</sup>, И.В. Луценко<sup>5</sup>, А.В. Пошибайлова<sup>6</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Юго-Западный государственный университет» Курск, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов» Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Курск, Россия;

<sup>4</sup>Комитет здравоохранения Курской области, Курск, Россия;

<sup>5</sup>ФГАУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, Россия;

<sup>6</sup>Перинатальный центр ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иосафа», Белгород, Россия

## Information value of ante- and intranatal risk factors for bronchopulmonary dysplasia in preterm newborns

N.M. Agarkov<sup>1</sup>, D.I. Kicha<sup>2</sup>, Yu. Yu. Blinkov<sup>3</sup>, V.N. Antsupov<sup>4</sup>, R.V. Protsenko<sup>1</sup>, I.V. Lutsenko<sup>5</sup>, A.V. Poshivailova<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Southwest State University, Kursk, Russia;

<sup>2</sup>Peoples' friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Kursk State Medical University, Kursk, Russia;

<sup>4</sup>Health Committee of Kursk region, Kursk, Russia;

<sup>5</sup>Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia;

<sup>6</sup>Perinatal Center of St. Joasaph Belgorod Regional Clinical Hospital, Belgorod, Russia

**Цель исследования.** Выделение ведущих ante- и интранатальных факторов риска развития бронхолегочной дисплазии на основе анализа их распространенности и информативности.

**Материал и методы.** Проведено проспективное наблюдение за 124 младенцами гестационного возраста менее 32 нед с классической формой бронхолегочной дисплазии (основная группа). Контролем служили 119 новорожденных со сроком гестации менее 32 нед без бронхолегочной дисплазии. На основе анкетирования проведен опрос родителей сравниваемых групп с последующей оценкой распространенности и информативности ante- и интранатальных факторов риска.

**Результаты.** Ведущими ante- и интранатальными факторами риска развития бронхолегочной дисплазии служат присоединение острой респираторной вирусной инфекции во II–III триместре, угроза прерывания беременности, задержка внутриутробного развития плода, низкая оценка по шкале Апгар на 1-й (3 балла и менее) и 5-й (5 баллов и менее) минутах, масса тела при рождении менее 1400 г, длина тела при рождении менее 36 см, выполнение кесарева сечения, безводный промежуток более 6 ч.

**Заключение.** Сочетание указанных интра- и антенатальных факторов дает основание отнести новорожденных к высокой группе риска формирования бронхолегочной дисплазии.

**Ключевые слова:** дети, новорожденные, недоношенные, бронхолегочная дисплазия, антенатальные факторы риска, интранатальные факторы риска, информативность.

**Для цитирования:** Агарков Н.М., Кича Д.И., Блинков Ю.Ю., Анцупов В.Н., Проценко Р.В., Луценко И.В., Пошибайлова А.В. Информативность антенатальных и интранатальных факторов риска развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных новорожденных. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64:(3): 60–67. DOI: 10.21508/1027–4065–2019–64–3–60–67

**Aim of the study.** To identify the leading antenatal and intranatal risk factors for bronchopulmonary dysplasia based on the analysis of their prevalence and information content

**Materials and methods.** We performed a prospective follow-up of 124 infants of gestational age of less than 32 weeks with the classical form of bronchopulmonary dysplasia (study group). The control group included 119 newborns with gestational age of less than 32 weeks without bronchopulmonary dysplasia. The parents of the compared groups were questioned, with the following assessment of the prevalence and informative value of antenatal and intranatal risk factors.

**Results.** The leading antenatal and intranatal risk factors for the development of bronchopulmonary dysplasia are: acute respiratory viral infection in II-III trimester, threatened miscarriage, intrauterine growth retardation, Apgar score at the 1st (3 or less) and 5th minute (5 or less), body weight of less than 1400g at birth, body length less than 36 cm at birth, cesarean section, more than 6-hours waterless period.

**Conclusion.** The combination of these intranatal and antenatal risk factors can be attributed to a group with high risk of bronchopulmonary dysplasia.

**Key words:** children, newborns, preterm newborns, bronchopulmonary dysplasia, antenatal risk factors, intranatal risk factors, information value.

**For citation:** Agarkov N.M., Kicha D.I., Blinkov Yu. Yu., Antsupov V.N., Protsenko R.V., Lutsenko I.V., Poshivailova A.V. Information value of ante- and intranatal risk factors for bronchopulmonary dysplasia in preterm newborns. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2019; 64:(3): 60–67 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2019–64–3–60–67

**В**настоящее время бронхолегочная дисплазия рассматривается как мультифакторное заболевание [1–3]. По определению XVIII Национального конгресса по болезням органов дыхания (Екатеринбург) [1], бронхолегочная дисплазия – полиэтиологическое хроническое заболевание морфологически незрелых легких, развивающееся у новорожденных, главным образом глубоко недоношенных детей, в результате интенсивной терапии респираторного дистресс-синдрома и (или) пневмонии.

Клиническая картина и естественное течение бронхолегочной дисплазии за последнее десятилетие значительно изменились под влиянием современных технологий и новых подходов, реализуемых в области перинатальной помощи и неонатальной респираторной терапии. Бронхолегочная дисплазия стала регистрироваться у младенцев, не получавших длительную оксигенотерапию и не имевших респираторного дистресс-синдрома [4]. В связи с этим в последнее десятилетие различают классическую и новую формы бронхолегочной дисплазии [5, 6]. Степень дыхательных расстройств у детей с новой формой бронхолегочной дисплазии меньше, респираторный дистресс-синдром менее тяжелый либо отсутствует, среднее давление в дыхательных путях и процент кислорода во вдыхаемой смеси ниже, а рентгенографические изменения выражены минимально. У детей с новой формой бронхолегочной дисплазии отмечается положительный эффект на введение экзогенных сурфактантов, что проявляется в быстром улучшении респираторной функции [6–8].

В настоящее время бронхолегочная дисплазия встречается в основном у детей, родившихся ранее 32 нед гестации [9–11]. Однако информация о распро-

страненности заболевания среди детей, рожденных до 32 нед, и на сроке 32 нед гестации и более, противоречива – показатель варьирует в различных странах мира у детей с массой тела менее 1500 г при рождении в широком диапазоне – от 5 до 97% [12]. В США у детей, родившихся с очень низкой (от 1500 до 1000 г) и экстремально низкой массой тела (менее 1000 г), по данным Национального института детского здоровья и развития человека (NICHD), бронхолегочная дисплазия выявляется в 22–23% случаев [13]. Вместе с тем было установлено, что частота формирования бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей зависит от массы тела при рождении: у детей, родившихся с массой тела 1250–1500 г, болезнь диагностирована в 6% случаев, при 1001–1240 г – в 14%, при 750–1000 г – в каждом 3-м случае, при 501–750 г – в 45% случаев [13]. В США бронхолегочная дисплазия считается вторым по частоте хроническим заболеванием в детском возрасте после бронхиальной астмы [14]. Частота бронхолегочной дисплазии у недоношенных пациентов гестационного возраста 22–28 нед колеблется от 29 до 49%, а у детей, родившихся на сроке ранее 28 нед гестации, возрастает до 67% [15]. В Швеции заболевание встречается у 73% младенцев гестационного возраста менее 27 нед [16], а в Японии среди детей с очень низкой массой тела при рождении – у 28–33% [17].

Согласно данным российских исследователей частота формирования бронхолегочной дисплазии составляет в среднем 20% среди всех детей, нуждавшихся в проведении искусственной вентиляции легких, с колебаниями от 5 до 68%, и в большей степени зависит от массы тела при рождении и гестационного возраста [18]. По данным литературы, частота развития бронхолегочной дисплазии составляет 70% в группе детей с массой тела при рождении менее 1000 г, 40% – в группе детей с массой тела 1000–1499 г и не более 20% – у новорожденных с массой 1500 г и более [11].

При изучении распространенности бронхолегочной дисплазии исследователями помимо массы тела новорожденных рассматриваются и другие факторы риска. Последние классифицируются на эндо- и экзогенные, модифицируемые и немодифицируемые, ante-, neo- и интранатальные [18]. Наиболее известными факторами риска, способствующими развитию бронхолегочной дисплазии, считаются хронический гастроэзофагеальный рефлюкс, гиповитаминозы А и Е, дефицит сурфактанта, инфекция, отек легких, легочная гипертензия, наследственная предрасположенность [9, 11, 14, 19]. Несмотря на достаточное количество факторов риска развития бронхолегочной дисплазии, большинство из них трудно определяемы в клинической практике и обладают низкой прогностической способностью [12]. Остается нерешенной проблема оценки клинически значимых факторов риска этого заболевания [20].

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: Агарков Николай Михайлович – д.м.н., проф. кафедры биомедицинской инженерии Юго-Западного государственного университета,

ORCID: 0000-0002-4821-3692

e-mail: vitalaxen@mail.ru

Проценко Роман Викторович – аспирант кафедры биомедицинской инженерии Юго-Западного государственного университета

305040 Курск, ул. 50 лет Октября, д. 94

Кича Дмитрий Иванович – д.м.н., проф. кафедры общественного здоровья, здравоохранения и гигиены Российского университета дружбы народов,

ORCID.org/0000-0001-6529-372X

117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Блинков Юрий Юрьевич – д.м.н., проф. кафедры онкологии Курского государственного медицинского университета

305041 Курск, ул. Карла Маркса, д. 3

Анцупов Владимир Николаевич – глава комитета здравоохранения Курской области

305000 Курск, Красная площадь, д. 6

Луценко Илья Владимирович – студент Белгородского государственного национального исследовательского университета

308015 Белгород, ул. Победы, д. 85

Пошибайлова Александра Валерьевна – врач-неонатолог Перинатального центра Белгородской областной клинической больницы Святителя Иосафа

308007 Белгород, ул. Некрасова, д. 8/9

На формирование бронхолегочной дисплазии как мультифакторной патологии наибольшее влияние могут оказывать антенатальные и интранатальные факторы. Однако в проведенных ранее исследованиях названные факторы анализировались фрагментарно и без оценки информативности, что не позволяет выделить ведущие и второстепенные факторы риска формирования бронхолегочной дисплазии.

**Цель исследования:** выделение ведущих антенатальных факторов риска развития бронхолегочной дисплазии на основе анализа их распространенности и информативности.

### Характеристика детей и методы исследования

Проведено проспективное наблюдение за новорожденными, проходившими лечение в Белгородском областном перинатальном центре в 2012–2016 гг. В основную группу наблюдения включены 124 младенца гестационного возраста менее 32 нед, у которых развилась классическая форма бронхолегочной дисплазии, а новая форма этого заболевания служила критерием исключения из исследования. Методом случай–контроль сформирована контрольная группа, представленная 119 новорожденными со сроком гестации менее 32 нед без бронхолегочной дисплазии. Основная и контрольная группы недоношенных новорожденных не имели достоверных различий ( $p > 0,05$ ) по гестационному возрасту, средней массе и длине тела:  $28,9 \pm 2,2$  и  $30,2 \pm 1,9$  нед,  $1348 \pm 330$  и  $1295 \pm 310$  г и  $37,8 \pm 2,5$  и  $38,6 \pm 2,8$  см соответственно. Соотношение мальчиков и девочек в основной группе составило 64,5 и 35,5%, а в контроле – 58,8 и 41,2%. Степень тяжести бронхолегочной дисплазии определялась с учетом состояния кислородозависимости в 36 нед постконцептуального возраста (у детей, рожденных до 32 нед гестации) или при выписке со второго этапа выхаживания на основании анамнестических данных (легкая кислородозависимость – дыхание комнатным воздухом, среднетяжелая – потребность в кислороде менее 30%, тяжелая – потребность в кислороде более 30% и/или искусственная вентиляция легких с постоянным положительным давлением в дыхательных путях через носовые катетеры – НСРАР), клинических признаков (выраженность симптомов дыхательной недостаточности, бронхообструкции) и рентгенологических признаков (наличие/выраженность вздутия легких, повышение прозрачности, фиброзные и буллезные изменения) [1]. По степени тяжести новорожденные с классической формой бронхолегочной дисплазии распределились следующим образом: легкая степень – 15,3%, среднетяжелая – 39,5% и тяжелая 45,2%.

По специально разработанной программе сбора материала проведен опрос родителей основной и контрольной групп. Анкета содержала соответствующие вопросы с вариантами ответов, не вызы-

вающих двусмысленного понимания, которые в последующем кодировались. Полученные в ходе анкетирования данные дополнялись выкопировкой необходимых сведений из историй развития ребенка (форма №112/у), медицинских карт стационарного больного (форма №003/у), медицинской карты пациента, получающего медицинскую помощь в амбулаторных условиях (форма №025/у).

Из антенатальных факторов риска развития бронхолегочной дисплазии в основной и контрольной группах учитывали следующие факторы: присоединение урогенитальной инфекции у матери во время беременности, ОРВИ в I и II–III триместрах беременности, обострение пиелонефрита, развитие анемии, преэклампсии при беременности, многоводие, угроза прерывания беременности, задержка внутриутробного развития плода, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты. Из интранатальных факторов риска формирования бронхолегочной дисплазии учитывали способ родоразрешения (кесарево сечение), длительность безводного промежутка, осложнения в родах, массу и длину тела новорожденного, оценку по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах.

Информативность изученных факторов риска формирования бронхолегочной дисплазии рассчитывали по методике, предложенной Е.В. Гублером [21]:

$$J = 10 \lg 0,5 \cdot (P_1 - P_2), \text{ где}$$

$J$  – информативность фактора риска,

$P_1$  – распространенность фактора риска в контрольной группе,

$P_2$  – распространенность данного фактора риска у больных с бронхолегочной дисплазией.

При статистической обработке полученных данных использовали прикладной пакет программы Statistica 6.0. Проверку нормальности распределения данных выполняли с применением критерия Шапиро–Уилка. Для оценки достоверности различий использовали непараметрические критерий Т Уайта, критерий  $\chi^2$  и параметрический критерий Стьюдента. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

### Результаты

Среди антенатальных факторов риска развития бронхолегочной дисплазии у матерей детей основной группы в более чем 50% случаев встречались присоединение урогенитальной инфекции во время беременности, обострение пиелонефрита, преэклампсия (табл. 1). Несмотря на то что названные факторы имели высокую распространенность и в контрольной группе, они репрезентативно чаще встречались в основной группе. Кроме того, в основной группе достоверно чаще выявлялись угроза прерывания настоящей беременности, задержка внутриутробного развития плода.

Перечисленные антенатальные факторы риска развития бронхолегочной дисплазии имели высокую распространенность. В антенатальном периоде

у матерей детей изучаемых групп установлены репрезентативные различия по частоте развития анемии и преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты ( $p < 0,05$ ). Однако не обнаружено существенных различий между группами матерей по частоте острой респираторной вирусной инфекции в I триместре беременности и возникновению многоводия.

Расчет меры информативности для антенатальных факторов риска развития бронхолегочной дисплазии выявил, что наиболее высокой прогностической информативностью у женщин, родивших до завершения 32-й недели беременности, обладают угроза прерывания беременности, задержка внутриутробного развития плода и присоединение острой респираторной вирусной инфекции во II–III триместре (табл. 2). При этом величины информативности угрозы прерывания беременности и присоединения острой респираторной вирусной инфекции во II–III триместре данной беременности практически одинаковы, но несколько ниже, чем для задержки внутриутробного развития плода. Названные антенатальные факторы риска развития бронхолегочной дисплазии являются ведущими и заняли соответственно 3, 2 и 1-е ранговые места. Среди других антенатальных факторов риска высокая информативность установлена для преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, наличия преэклампсии, обострения пиелонефрита и анемии беременных. Наиболее низкая информативность установлена для многоводия и присоединения острой респираторной вирусной инфекции в I триместре беременности.

Анализ интранатальных факторов риска развития бронхолегочной дисплазии выявил очень высокую распространенность в основной группе следующих

факторов (табл. 3): масса тела новорожденных менее 1400 г, оценка по шкале Апгар на 1-й минуте 3 балла и менее, оценка по шкале Апгар на 5-й минуте 5 баллов и менее и родоразрешение посредством кесарева сечения. Распространенность названных факторов риска формирования бронхолегочной дисплазии репрезентативно выше у пациентов основной группы. При этом максимальная частота среди указанных факторов установлена для оценки по шкале Апгар на 1-й минуте 3 балла и менее и на 5-й минуте 5 баллов и менее. Почти в 50% случаев в основной группе зарегистрирован безводный промежуток более 6 ч ( $p < 0,001$ ).

Исследование показало, что интранатальные факторы риска формирования бронхолегочной дисплазии характеризуются в большинстве случаев высокой прогностической информативностью (табл. 4) и это свидетельствует об их ведущей роли в формировании данного заболевания. Наибольшая информативность установлена для оценки состояния новорожденного по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах его жизни и, следовательно, ассоциируется с высоко достоверной вероятностью развития бронхолегочной дисплазии. Указанные факторы риска необходимо отнести к наиболее значимым для бронхолегочной дисплазии.

Высокой информативностью среди интранатальных факторов риска развития бронхолегочной дисплазии у новорожденных также обладают масса тела при рождении менее 1400 г и безводный промежуток в родах более 6 ч. Далее в порядке убывания информативности и ранговых мест располагаются проведение кесарева сечения при родоразрешении и длина тела новорожденного ребенка при рождении менее 36 см.

Таблица 1. Частота антенатальных факторов риска развития бронхолегочной дисплазии у матерей детей основной и контрольной групп (на 100 обследованных)

Table 1. Frequency of antenatal risk factors for bronchopulmonary dysplasia among mothers of the main and control groups (per 100 examined women)

Антенатальный фактор риска	Частота фактора риска, %	
	основная группа	контрольная группа
Присоединение урогенитальной инфекции во время беременности	58,9±4,4*	45,3±4,6
Присоединение ОРВИ в I триместре беременности	16,1±3,3	17,6±3,5
Присоединение ОРВИ во II–III триместре беременности	29,8±4,1*	10,1±2,8
Обострение пиелонефрита	52,4±4,5*	34,5±4,4
Анемия	25,8±3,9*	15,1±3,2
Преэклампсия	57,2±4,4*	37,8±4,4
Многоводие	25,0±3,9	20,2±3,7
Угроза прерывания беременности	48,4±4,5*	21,8±3,8
Задержка внутриутробного развития плода	36,3±4,3*	13,4±3,1
Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты	19,4±3,6*	6,7±2,3

Примечание. \*достоверность различий ( $p < 0,05$ ) при сравнении с показателями контрольной группы.



## Обсуждение

Формирование бронхолегочной дисплазии, как показано в настоящем и ранее выполненных исследованиях [22, 23], зависит от влияния антенатальных факторов риска, имеющих различную распространенность.

Распространенным антенатальным фактором риска формирования бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей, по мнению А.С. Панченко

и соавт. [22], является патология беременности. Отдельные антенатальные факторы не только способствуют развитию бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей, но и влияют на степень тяжести заболевания. Так, в антенатальном периоде факторами риска тяжелой степени бронхолегочной дисплазии служат кольпит у матери во время беременности (относительный риск 1,86), латентное течение инфекции, вызванной вирусом простого герпеса 1-го типа (относительный риск 1,66), анемия

Таблица 2. Показатели информативности антенатальных факторов риска развития бронхолегочной дисплазии

Table 2. Indicators of information content of antenatal risk factors for bronchopulmonary dysplasia

Антенатальный фактор риска	Информативность, %	Ранговое место
Присоединение урогенитальной инфекции	7,8	8-е
Присоединение ОРВИ в I триместре беременности	0,3	10-е
Присоединение ОРВИ во II–III триместре беременности	46,3	2-е
Обострение пиелонефрита	16,2	6-е
Анемия	12,4	7-е
Преэклампсия	19,4	5-е
Многоводие	2,2	9-е
Угроза прерывания беременности	46,0	3-е
Задержка внутриутробного развития плода	49,5	1-е
Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты	29,2	4-е

Таблица 3. Частота интранатальных факторов риска развития бронхолегочной дисплазии основной и контрольной групп (на 100 обследованных)

Table 3. The frequency of intranatal risk factors for bronchopulmonary dysplasia in the main and control groups (per 100 examined patients)

Интранатальный фактор риска	Частота фактора риска, %	
	основная группа	контрольная группа
Кесарево сечение	67,7±4,2*	31,9±4,3
Безводный промежуток более 6 ч	46,7±4,5*	16,8±3,4
Масса тела при рождении менее 1400 г	72,5±4,0*	30,2±4,2
Длина тела при рождении менее 36 см	64,5±4,3*	31,1±4,2
Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте 3 балла и менее	79,8±3,6*	24,4±3,9
Оценка по шкале Апгар на 5-й минуте 5 баллов и менее	76,6±3,8*	28,6±4,1

\*достоверность различий ( $p < 0,05$ ) при сравнении с показателями контрольной группы.

Таблица 4. Показатели информативности интранатальных факторов риска развития бронхолегочной дисплазии

Table 4. The informative indicators of intrapartum risk factors for developing bronchopulmonary dysplasia

Интранатальный фактор риска	Показатель информативности, %	
	основная группа	контрольная группа
Кесарево сечение	58,3	5
Безводный промежуток более 6 ч	66,4	4
Масса тела при рождении менее 1400 г	80,4	3
Длина тела при рождении менее 36 см	52,7	6
Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте 3 балла и менее	142,4	1
Оценка по шкале Апгар на 5-й минуте 5 баллов и менее	102,2	2

(относительный риск 1,24) [20]. Задержка внутриутробного развития плода считается высоким фактором риска развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей [20, 23]. Значимыми антенатальными факторами риска формирования бронхолегочной дисплазии выступают сепсис и переливание крови [23].

С целью выявления антенатальных диагностически значимых факторов риска развития бронхолегочной дисплазии Л.Д. Пановой и соавт. [2] у недоношенных детей гестационного возраста менее 32 нед и массой тела менее 1400 г были рассчитаны диагностические коэффициенты, считающиеся информативными при величине, равной 2 и более, для анализируемых факторов риска. В результате анализа установлено, что диагностический коэффициент для воспалительных заболеваний половых органов матери во время беременности составляет +4, отягощенного акушерского анамнеза — +7, разvivшегося многоводия — +6, острого респираторного заболевания в I триместре и во II–III триместре — соответственно +8 и +9 [2]. Нами впервые выявлена высокая информативность присоединения острой респираторной вирусной инфекции во II–III триместре беременности в развитии бронхолегочной дисплазии.

Установлено, что, несмотря на высокую частоту экстракорпорального оплодотворения среди детей с бронхолегочной дисплазией, превышающую среднепопуляционную в 2 раза, частоту многоплодия в 8 раз, эти факторы риска не влияют на формирование и течение бронхолегочной дисплазии у детей, рожденных с массой тела менее 1400 г [24].

В настоящем исследовании нами было установлено, что масса тела при рождении менее 1400 г — один из прогностически наиболее информативных интранатальных факторов риска ( $J=80,4$ ) развития бронхолегочной дисплазии. Данный фактор зарегистрирован нами у 72,5% пациентов с бронхолегочной дисплазией, что не противоречит данным литературы. В частности, при проспективном исследовании, проведенном в Астрахани у 194 новорожденных гестационного возраста до 32 нед, показано, что масса тела менее 1400 г — часто встречающийся интранатальный фактор риска развития бронхолегочной дисплазии, выявленный в 68,4% случаев [4]. Низкая масса тела при рождении (менее 1500 г) наряду с малым сроком гестации (менее 28 нед), представляет распространенный интранатальный фактор риска развития бронхолегочной дисплазии тяжелой степени [22, 25]. Часто встречающимися факторами риска этого заболевания, по данным литературы, остаются недоношенность (98%), искусственная вентиляция легких (86%), масса тела при рождении менее 1500 г (85,7%), мужской пол (65%) [24]. Относительный риск влияния принадлежности к мужскому полу на развитие бронхолегочной дисплазии у детей,

родившихся до 30 нед беременности, составляет 1,5, а относительный риск влияния низкой массы тела — 3,2 [26]. Другие исследователи [27, 28] также на основании анализа относительного риска считают, что формирование бронхолегочной дисплазии у новорожденных связано с низкой массой тела при рождении и продолжительностью искусственной вентиляции легких.

Анализ факторов риска у 117 новорожденных с бронхолегочной дисплазией, родившихся до 32-й недели гестации, показал, что респираторный дистресс-синдром выявлялся у 99,2% из них, в то время как у пациентов без бронхолегочной дисплазии — у 79,1% ( $p<0,001$ ) [29].

Установлены также достоверные различия по распространенности гипоксии по данным оценок по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах ( $p<0,0001$ ) [29]. Среди недоношенных детей с бронхолегочной дисплазией у 93,9% имелась достоверно более низкая оценка по шкале Апгар при рождении с медианой 3 балла и в динамике через 5 мин с медианой 5 баллов [30]. Эти данные согласуются с полученными результатами в проведенном нами исследовании. Аналогичные выводы получены при обследовании 634 новорожденных, находящихся на искусственной вентиляции легких более 3 дней, у которых к распространенным факторам риска отнесены мужской пол, срок гестации менее 32 нед, очень низкая и низкая масса тела при рождении [31].

Низкая масса тела при рождении и гестационный возраст менее 32 нед обуславливают незрелость легких недоношенного ребенка. Незрелость анатомических структур легкого, системы сурфактанта и антиоксидантной системы легких предрасполагает к баротравме и повреждению кислородом [9, 12, 32, 33]. Вместе с тем факт преждевременных родов не всегда обязателен для развития бронхолегочной дисплазии. Точнее, незрелость легких у недоношенного ребенка служит условием необходимым, но недостаточным для формирования бронхолегочной дисплазии. Однако неонатальные факторы риска формирования бронхолегочной дисплазии хорошо изучены, а их анализ выходит за рамки настоящего исследования.

## Заключение

Результаты настоящего исследования показали, что ведущими ante- и интранатальными факторами риска развития бронхолегочной дисплазии служат присоединение острой респираторной вирусной инфекции во II–III триместре, угроза прерывания беременности, задержка внутриутробного развития плода, оценка по шкале Апгар на 1-й (3 балла и менее) и 5-й (5 баллов и менее) минутах, масса тела при рождении менее 1400 г, длина тела при рождении менее 36 см, выполнение кесарева сечения, безводный промежуток более 6 ч. Сочетание названных

анте- и интранатальных факторов у беременных позволяет отнести новорожденных детей к группе высокого риска формирования бронхолегочной дисплазии уже в первые сутки жизни. Воздействие

на ведущие антенатальные факторы риска развития бронхолегочной дисплазии имеет практическое значение для обеспечения превентивной помощи беременным из группы высокого риска.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. *Генне Н.А., Розина Н.Н., Волков И.К., Мизерницкий Ю.Л.* Новая рабочая классификация бронхолегочных заболеваний у детей. Доктор.Ру 2009; 1: 7–13. [Genne N.A., Rozina N.N., Volkov I.K., Mizernitsky Yu.L. New working classification of bronchopulmonary diseases in children. Doctor.Ru 2009; 1: 7–13. (in Russ)]
2. *Панова Л.Д., Панов П.В., Ибрагимова Д.С.* Возможность прогнозирования развития хронического заболевания легких у глубоко недоношенных младенцев. Евразийское научное объединение 2017; 3(25): 80–83. [Panova L.D., Panov P.V., Ibragimova D.S. The possibility to predict the development of chronic lung disease in very premature babies. Eurasian Scientific Association 2017; 3(25): 80–83. (in Russ)]
3. *Pérez Tarazona S., Solano Galán P., Bartoll Alguacil E., Alfonso Diego J.* Bronchopulmonary dysplasia as a risk factor for asthma in school children and adolescents: A systematic review. Allergol Immunopathol (Madr) 2018; 46(1): 87–98. DOI: 10.1016/j.aller.2017.02.004.
4. *Лебедева О.В.* Факторы риска формирования бронхолегочной дисплазии у новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении. Педиатрическая фармакология 2014; 11(3): 37–41. [Lebedeva O.V. Risk factors of bronchopulmonary dysplasia development in neonates with very low and extremely low birth weight. *Pediatricheskaya farmakologiya (Pediatric pharmacology)* 2014; 11(3): 37–41. (in Russ)]
5. *Бойцова Е.В., Титова О.Н., Овсянников Д.Ю., Богданова А.В.* Респираторные последствия бронхолегочной дисплазии у детей, подростков и взрослых. Пульмонология 2017; 27(1): 87–96. [Boytsova E.V., Titova O.N., Ovsyannikov D.Yu., Bogdanova A.V. Respiratory outcomes of bronchopulmonary dysplasia in children, adolescents and adults. *Pul'monologiya (Pulmonology)* 2017; 27(1): 87–96. (in Russ)]
6. *Sandri F., Plavka R., Ancora G., Simeoni U., Stranak Z., Martinelli S. et al.* Prophylactic or early selective surfactant combined with nCPAP in very preterm infants. *Pediatrics* 2010; 125: 1402–1409. DOI: 10.1542/peds.2009-2131
7. *Павлинова Е.Б.* Бронхолегочная дисплазия: современное состояние проблемы (обзор литературы). Омский научный вестник 2011; 1(104): 37–40. [Pavlinova E.B. Bronchopulmonary dysplasia: current state of the problem (literature review). *Omskiy Nauchnyy Vestnik* 2011; 1(104): 37–40. (in Russ)]
8. *Stevens T.P., Harrington E.W., Blennow M., Soll R.F.* Early surfactant administration with brief ventilation vs. selective surfactant and continued mechanical ventilation for preterm infants with or at risk for respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 4: CD003063. DOI: 10.1002/14651858.CD003063.pub3
9. *Овсянников Д.Ю., Бойцова Е.В., Давыдова И.Д., Дегтярева Е.А., Ахведиани С.Д.* Бронхолегочная дисплазия: от Норвегии до наших дней. М.: РУДН, 2016; 384. [Ovsyannikov D.Yu., Boytsova E.V., Davydova I.D., Degtyareva E.A., Ahvediani S.D. Bronchopulmonary dysplasia: from Norway to the present day. Moscow: RUDN, 2016; 384. (in Russ)]
10. *Беляшова М.А., Овсянников Д.Ю., Огородова Л.М.* Молекулярно-генетические механизмы развития бронхолегочной дисплазии. Неонатология: новости, мнения, обучение 2015; 3: 50–68. [Belyashova M.A., Ovsyannikov D.Yu., Ogorodova L.M. Molecular genetic mechanisms of bronchopulmonary dysplasia development. *Neonatologiya: novosti, mneniya, obucheniye* 2015; 3: 50–68. (in Russ)]
11. *Панченко А.С., Гаймоленко И.Н., Тихоненко О.А., Игнатьева А.В.* Бронхолегочная дисплазия: клиника, диагностика, исходы. ЭНИ Забайкальский медицинский вестник 2013; 1: 175–183 [Panchenko A.S., Gaimolenko I.N., Tichonenko O.A., Ignatieva A.V. Bronchopulmonary dysplasia: treatment, diagnostics, results. *Zabaikal'skii meditsinskii vestnik* 2013; 1: 175–183. (in Russ)]
12. *Прометной Д.В., Александрович Ю.С., Вороненко И.И.* Факторы риска, предикторы и современная диагностика бронхолегочной дисплазии. Педиатр 2017; 3: 142–150. [Prometnoy D.V., Aleksandrovich Yu.S., Voronenko I.I. Risk Factors, predictors and contemporary diagnostics of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr* 2017; 3: 142–150. (in Russ)] DOI: 10.17816/PED83142-150
13. *Казакова К.А.* Бронхолегочная дисплазия: современный взгляд на течение и исходы. Педиатрическая фармакология 2016; 13(4): 367–372. [Kazakova K.A. Bronchopulmonary dysplasia: a modern view of the course and outcomes. *Pediatricheskaya farmakologiya (Pediatric pharmacology)* 2016; 13(4): 367–372. (in Russ)] DOI: 10.15690/pf.v13i4.1609.
14. *Сиротина-Карпова М.С.* Бронхолегочная дисплазия как причина формирования хронической патологии органов дыхания у детей (обзор литературы). Бюллетень физиологии и патологии дыхания 2017; 63: 108–114. [Sirotnina-Karpova M.S. Bronchopulmonary dysplasia as the cause of formation of chronic pathology of the respiratory system in children (review). *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya* 2017; 63: 108–114. (in Russ)] DOI: 10.12737/article\_58e465077e42c6.47280090
15. *Stoll B.J., Hansen N.I., Bell E.F., Shankaran S., Laptook A.R., Walsh M.S. et al.* Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2010; 126: 443–456. DOI: 10.1542/peds.2009-2959
16. *EXPRESS Group + Collaborators (33).* Incidence of and risk factors for neonatal morbidity after active perinatal care, extremely preterm infants study in Sweden (EXPRESS). *Acta Paediatr* 2010; 99: 978–992. DOI: 10.1111/j.1651-2227.2010.01846.x
17. *Kusuda S., Fujimura M., Sakuma I., Aotani H., Kabe K., Itani Y. et al.* Morbidity and mortality of infants with very low birth weight in Japan: center variation. *Pediatrics* 2006; 118: 1130–1138. DOI: 10.1542/peds.2005-2724
18. *Холичев Д.А., Сенкевич О.А., Филонов В.А., Фирсова Н.В., Богданова А.С.* Бронхолегочная дисплазия у детей. Дальневосточный медицинский журнал 2014; 1: 122–126. [Kholichev D.A., Senkevich O.A., Filonov V.A., Firsova N.V., Bogdanova A.S. Bronchopulmonary dysplasia in children. *Dal'nevostochnyi meditsinskii zhurnal* 2014; 1: 122–126. (in Russ)]
19. *Jackson W.M., O'Shea T.M., Allred E.N., Laughon M.M., Gower W.A., Leviton A.* Risk factors for chronic lung disease and asthma differ among children born extremely preterm. *Pediatr Pulmonol* 2018; 53(11): 1533–1540. DOI: 10.1002/ppul.24148
20. *Панченко А.С.* Некоторые факторы риска и маркеры тяжести бронхолегочной дисплазии у детей. Дальневосточный медицинский журнал 2014; 4: 59–62.

- [Panchenko A.S. The main predictors of the severity of bronchopulmonary dysplasia. Dal'nevostochnyi meditsinskii zhurnal 2014; 4: 59–62. (in Russ)]
21. Гублер Е.В., Генкин А.А. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях. Л.: Медицина, 1973; 144 [Gubler E.V., Genkin A.A. Application of nonparametric criteria of statistics of biomedical research. L.: Meditsina, 1973; 144. (in Russ)]
  22. Панченко А.С., Гаймоленко И.Н., Игнатьева А.В. Факторы риска и иммунобиохимические маркеры формирования бронхолегочной дисплазии у детей. Дальневосточный медицинский журнал 2014; 2: 46–48. [Panchenko A.S., Gajmolenko I.N., Ignatieva A.V. Risk Factors and immune-biochemical markers of bronchopulmonary dysplasia development in children. Dal'nevostochnyi meditsinskii zhurnal 2014; 2: 46–48. (in Russ)]
  23. Soliman N., Chaput K., Alshaikh B., Yusuf K. Preeclampsia and the Risk of Bronchopulmonary Dysplasia in Preterm Infants Less Than 32 Weeks' Gestation. Am J Perinatol 2017; 34(6): 585–592. DOI: 10.1055/s-0036-1594017
  24. Почивалов А.В., Погорелова Е.И., Мошурова Л.В., Панина О.А. Бронхолегочная дисплазия: диагностика, профилактика. Прикладные информационные аспекты медицины 2017; 20(3): 110–114. [Pochivalov A.V., Pogorelova E.I., Moshurova L.V., Panina O.A. Bronchopulmonary dysplasia: diagnosis, prevention. Prikladnye informatsionnye aspekty meditsiny 2017; 20(3): 110–114. (in Russ)]
  25. Хиштиллова П.Б., Сергиенко Д.Ф. Клинико-генетические аспекты формирования и тяжести течения бронхолегочной дисплазии у детей на современном этапе. Успехи современной науки и образования 2017; 2: 169–172. [Khishtilova P.B., Sergienko D.F. Clinic-genetic aspects of formation and severity of bronchopulmonary dysplasia in children at the present stage. Uspehi sovremennoi nauki i obrazovaniya 2017; 2: 169–172. (in Russ)]
  26. Leroy S., Caumette E., Waddington C., Hebert A. A Time-Based Analysis of Inflammation in Infants at Risk of Bronchopulmonary Dysplasia. J Pediatr 2018; 192: 60–65. DOI: 10.1016/j.jpeds.2017.09.011
  27. Brener Dik P.H., Niño Gualdrón Y.M., Galletti M.F., Criolioli C.M., Mariani G.L. Bronchopulmonary dysplasia: incidence and risk factors. Arch Argent Pediatr 2017; 115(5): 476–482. DOI: 10.5546/aap.2017.eng.476
  28. Wang L.-W., Lin Y.-C., Wang S.-T., Huang C.C. Identifying Risk Factors Shared by Bronchopulmonary Dysplasia, Severe Retinopathy, and Cystic Periventricular Leukomalacia in Very Preterm Infants for Targeted Intervention. Neonatology 2018; 114(1): 17–24. DOI: 10.1159/000487505
  29. Kiciński P., Kęsiak M., Nowiczewski M., Gulczyńska E. Bronchopulmonary dysplasia in very and extremely low birth weight infants – analysis of selected risk factors. Pol Merkur Lekarski 2017; 42(248): 71–75.
  30. Панов П.В., Ахмадеева Э.Н., Куликова С.Н., Байкова Г.В. Бронхолегочная дисплазия в современной неонатологии. Материалы межрегиональной конференции молодых ученых, посвященной Году благополучного детства и укрепления семейных ценностей. Уфа, 2012; 199–202. [Panov P.V., Ahmadeeva E.N., Kulikova S.N., Bajkova G.V. Bronchopulmonary dysplasia in modern neonatology. Proc of the international conference of young scientists dedicated to the Year of prosperous childhood and strengthening family values. Ufa, 2012; 199–202. (in Russ)]
  31. Стецкая Ю.Н., Сенькевич О.А. ИВЛ, как фактор риска формирования БЛД. Национальная Ассоциация Ученых (НАУ) 2015; III(8): 54–55. [Stetskaya Yu.N., Sen'kevich O.A. Ventilation as a risk factor formation BPD. National Association of Scientists 2015; III(8): 54–55. (in Russ)]
  32. Сахинова Г.А. Бронхолегочная дисплазия у детей. Сибирский медицинский журнал (Иркутск) 2016; 6: 5–9. [Sakhipova G.A. Bronchopulmonary dysplasia in children. Sibirskii meditsinskii zhurnal (Irkutsk) 2016; 6: 5–9. (in Russ)]
  33. Rivera L., Siddaiah R., Oji-Mmuo C., Silveyra G.R. Biomarkers for bronchopulmonary dysplasia in the preterm infant. Front Pediatr 2016; 4: 33. DOI: 10.3389/fped.2016.00033

Поступила: 14.03.19

Received on: 2019.03.14

**Конфликт интересов:**

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

**Conflict of interest:**

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.