

УДК 616.24-008.4-036.8

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА ВОЗНИКНОВЕНИЯ ДЫХАТЕЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВ И ИХ
ОСЛОЖНЕНИЙ У НОВОРОЖДЕННЫХ**

Абдуллаева Д.А., Умарова М.А., Норалиев И.А.

Андижанский государственный медицинский институт.

✓ **Резюме,**

Дыхательные расстройства у новорожденных по Международной классификации болезней X пересмотра (МКБ X) относятся к классу XVI отдельные состояния перинатального периода (включены в одну рубрику: "дыхательные и сердечно-сосудистые нарушения, характерные для перинатального периода"). Между отечественными клиницистами вплоть до настоящего времени существовали разные толкования понятий: респираторный дистресс, респираторный дистресс-синдром новорожденных, синдром дыхательных расстройств.

Ключевые слова: Дыхательная расстройства, осложнения, новорожденный, прогнозирования.

**ЧАҚАЛОҚЛАРДА НАФАС ОЛИШ ТИЗИМИ БУЗИЛИШЛАРИ ВА УЛАРНИНГ АСОРАТЛАРИНИ
КЕЛИБ ЧИҚИШ САБАБЛАРИНИ ПРОНОЗЛАШ**

Абдуллаева Д.А., Умарова М.А., Норалиев И.А.

Андижон давлат тиббиёт институти.

✓ **Резюме,**

*Касалликларни халқаро таснифнинг 10 қайта кўриб чиқилиши (КХТ X) нафас олиш тизими касалликлари ва улардаги бузилишлар XVI синфга киритилган бўлиб, бунда перинатал даврининг алоҳида ҳолати (битта бўлимида: "нафас ва юрак қон-томир бузилишлари перинатал давр учун характерлидир дея айтиб ўтилган"). Бизгача шу соҳада ишлаган ва ҳозирги клиник амалиёт шифокорлари қуйидаги тушунчани шарҳлашган: респиратор дистресс, чақалоқлар респиратор дистресс*синдроми нафас бузилиши синдроми.*

Калит сўзлар: Нафас бузилишлари, асорат, чақалоқ, прогнозилаш.

**FORECASTING THE RISK OF OTHER RESPIRATORY DISORDERS AND THEIR COMPLICATIONS
IN THE NEWBORNS**

Abdullaeva D.A., Umarova M.A., Noraliev I.

Andijan State Medical Institute.

✓ **Resume,**

According to the International Classification of Diseases X Revision (ICD X), respiratory disorders in newborns belong to class XVI, separate states of the perinatal period (included in one heading: "respiratory and cardiovascular disorders characteristic of the perinatal period"). Up to now, there have been different interpretations of concepts between domestic clinicians: respiratory distress, respiratory distress syndrome of the newborn (RDSN), respiratory distress syndrome.

Key words: Respiratory disorders, complications, newborn, prediction.

Введение

Респираторные расстройства у новорожденных сочетаются с осложнениями: системной воспалительной реакцией (СВР), сепсисом, полиорганной недостаточностью (ПОН). Частота сепсиса у новорожденных составляет в среднем 14 %, он является причиной смерти в 30-40% случаев [2,4]. Анализы лабораторных параметров гемограммы, данных коагулограммы, гормонотрии и бактериемии не выявили специфических для сепсиса критериев [3,7], что требует продолжения исследований и поиск новых тестов.

Респираторные нарушения занимают первое место среди причин ранней неонатальной смертности (35.3%) и являются одной из ведущих причин перинатальной смертности (16.3%) [1,2,7]. У выживших

детей наблюдается значительное увеличение вероятности развития острых и хронических заболеваний и различных неврологических нарушений в последующих возрастных периодах [4,8,12].

Инфекции перинатального периода и сепсис являются нередкими осложнениями у новорожденных с дыхательными расстройствами. Используемые на практике критерии сепсиса недостаточно специфичны, вследствие чего методы прогнозирования инфекционного процесса у новорожденных распространения в широкой клинической практике не получили. В свете современных концепций сепсиса мы полагаем, что полиморфные варианты генов цитокинов и ангиотензин превращающего фермента (АПФ) могут повлиять на развитие септических осложнений у новорожденных с дыхательными расстройствами [5,6,9]. По-

сколько наличие одного фактора риска не всегда может быть причиной возникновения той или иной болезни, прогнозирование, объединяющее анамnestические, клинические и генетические факторы риска на наш взгляд, имеет важное практическое значение, поскольку позволит проводить коррекцию лечения заболеваний [3,10,11].

Цель исследования. Провести комплексную оценку факторов риска для разработки критериев прогнозирования развития дыхательных расстройств и их инфекционных осложнений у новорожденных.

Материал и методы

Для выполнения задач исследования сформированы две выборки новорожденных. Доношенные пациенты (n=127) представлены подгруппами здоровых детей без дыхательных расстройств - "контроль 1" (n=100) и больными пневмонией - "больные 1", (n=27).

Результат и обсуждения

В результате проведенных исследований установлены следующие факты. Из клинических показателей существенным фактором для развития пневмонии у доношенных новорожденных является асфиксия. Оценка по шкале Апгар до 7 баллов на 5-й минуте жизни имела статистически значимую разницу (24% в "контроле 1" против 97% у "больных 1", $p=0.001$) и явилась фактором риска развития пневмонии: $OR=82.33$; 95% CI 11.82 - 1685.03. Кроме того, перечисленные показатели установлены как факторы риска развития пневмонии у доношенных новорожденных.

Отметим, что асфиксия при рождении является наиболее важным прогностическим признаком пневмонии. Гестационный возраст в подгруппе больных пневмонией имеет тенденцию к уменьшению до 37-38 недель. Возрастной интервал матерей у пациентов, больных пневмонией, характеризуется такими крайними точками, как 16 лет и старше 36 лет. Последнее подтверждает влияние биологического возраста матери на развитие заболеваний у новорожденных. Масса при рождении как критерий здоровья ребенка также подтвердила свою значимость для прогноза, поскольку видно, что данный параметр у новорожденных, больных пневмонией, находится на крайней границе нормы для доношенных детей (в интервале 2353-2594 г.). Длительный безводный период (более 24 часов) также является фактором риска развития пневмонии. Потребность в проведении респираторной терапии сразу после рождения, сопряженная с асфиксией, приводит к вторичному дефициту сурфактанта и повреждению легких. Следовательно, логично считать прогностическим признаком развития пневмонии у новорожденных.

Анализ факторов риска в группе недоношенных детей продемонстрировал отсутствие статистически значимой разницы по подавляющему большинству социальных, демографических, анте- и интранатальных, клинко-антропометрических показателей. Факторами риска РДСН признаны ХФПН ($p=0.023$) и острые воспалительные заболевания у беременной ($p=0.001$).

Гомозиготный генотип СС выявлен у 30,77% пациентов в подгруппе "больные 2" против 12,00% в "контроле 2" ($p>0.05$). Гетерозиготный генотип СТ практически с одинаковой частотой встречался как у боль-

ных недоношенных (50,0%), так и у недоношенных без дыхательных расстройств (48,0%), $p>0.05$. Генотип ТТ изучаемого полиморфного локуса в два раза чаще встречался у недоношенных в "контроле 2": 40,00% против 19,23% в подгруппе "больные 2", различия приближались к статистически значимым ($p=0.05$). Аллель Т статистически значимо преобладал у недоношенных новорожденных в "контроле 2" (64,0% против 44,23% в подгруппе "больные 2", $\chi^2=5.280$, $1df=1$, $p=0.02$, СЖ=0,45). Аллель С статистически значимо преобладал у больных РДСН (55,77% против 36,00% в подгруппе "контроль 1", $\chi^2=5.28$, $df=1$, $p=0.02$, СЖ=2,24, 95% CI 1,06-4,80) и является фактором повышенного риска респираторного дистресс-синдрома новорожденных (табл.5). Таким образом, полиморфные варианты гена БРТРВ являются важнейшими детерминантами респираторного дистресс-синдрома новорожденных.

Исследование полиморфного локуса 252A>Y гена БТА не выявило существенных различий в частотах генотипов у больных с РДСН и в "контроле 2" ($p=0.24$). Редкий в популяции генотип СО обнаружен в подгруппе новорожденных с РДСН в 5,56%, в подгруппе "контроль 2" в 3,7% случаев. Гомозиготы по генотипу АА преобладали в подгруппе "контроль 2" - 62,96%, тогда как в подгруппе больных недоношенных преобладали гетерозиготы АО - 51,85% против 33,33% в подгруппе "контроль 2".

Возраст матери - фактор, влияющий на овогенез [3], - продемонстрировал, что для матерей, родивших больного РДСН, определяющим является период до 23 лет и старше 31 года. Таким образом, прогноз развития РДСН определяется комплексом факторов, из которых важнейшими являются биологические: ХФПН и материнские инфекции во время данной беременности, масса тела плода, асфиксия при рождении; иатрогенные (проводимые реанимационные мероприятия).

На четвертом этапе исследования нами проведен сравнительный анализ влияния социально-демографических, анте- и интранатальных факторов риска, клинко-антропометрических показателей, полиморфных генотипов и аллелей между подгруппами больных с дыхательными расстройствами, осложненными сепсисом и без него. Для подавляющего большинства показателей различий не выявлено. Статистически значимо различалось только распределение аллелей УОТЯ-полиморфизма гена Я, -1Ш: редкий в популяции аллель АЗ встречался у новорожденных в подгруппе "сепсис-" в 5,26% случаев и полностью отсутствовал в подгруппе "сепсис+" ($p=0.04$). Однако, поскольку доверительный интервал для отношения шансов содержит ноль, мы не можем признать этот фактор как протективный. С определенной долей вероятности можно заявить о возможном влиянии генотипа гена 1b-1 Ш на присоединение инфекционных осложнений к дыхательным расстройствам.

Сравнительный анализ клинко-лабораторных показателей, отмечавшихся у новорожденных детей с дыхательными расстройствами, на 1-2-е, 3-6-е сутки жизни и в возрасте 7 и более суток статистически значимую разницу в изучаемых подгруппах не обнаружил. Достоверная разница отмечается в изменении количества нейтрофилов у новорожденных в подгруппе "сепсис+", в сравнении с подгруппой "сепсис-" на 1-2-е сутки жизни. У больных с сепсисом наблюдается более высокий уровень нейтрофилов: $12.2 \cdot 10^9$ про-

тив 10.3* 10⁹ в 1 мл крови в подгруппе "сепсис-" (p=0.031). Однако стоит отметить, что оба показателя не являются критерием лейкоцитоза для новорожденных в 1-е сутки жизни, а входят в возрастную норму.

Выводы

1. Факторами риска пневмонии у доношенных новорожденных являются: гестоз, хроническая фетоплацентарная недостаточность, отслойка плаценты, оперативное родоразрешение у матери, мужской пол, асфиксия при рождении. Факторами риска респираторного дистресс-синдрома у недоношенных новорожденных являются: хроническая фетоплацентарная недостаточность, острые воспалительные заболевания матери во время данной беременности.

2. Аллель С полиморфного локуса 15800T 4 экзона гена БИТВ и аллель в полиморфного локуса 252A>0 гена БТА являются факторами риска развития респираторного дистресс-синдрома новорожденных.

3. Возможно вычислительное прогнозирование риска развития пневмонии и респираторного дистресс-синдрома у новорожденных с использованием прогностических таблиц.

4. Полиморфные варианты гена И-1Ш ассоциированы с развитием инфекционных осложнений (сепсиса) у новорожденных.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Богданова Р.З., Фатыхова А.И., Данилко К.В., Викторова Т.В. Генетические маркеры дыхательных расстройств у новорожденных // Вестник Уральской медицинской академической науки. 2008; 4: 44-48. [Bogdanova R.Z., Fatixova A.I., Danilko K.V., Viktorova T.V. Geneticheskie markeri dixatel'nykh rasstroystv u novorozhdennykh // Vestnik Uralskoy meditsinskoy akademicheskoy nauki. 2008; 4: 44-48. (In Russ)]
2. Богданова Р.З., Фатыхова А.И., Данилко К.В., Викторова Т.В. Генетические маркеры дыхательных расстройств у новорожденных // Вопросы практической педиатрии. 2008; 3(6): 12-16. [Bogdanova R.Z., Fatixova A.I., Danilko K.V., Viktorova T.V. Geneticheskie markeri dixatel'nykh rasstroystv u novorozhdennykh // Voprosy prakticheskoy pediatrii. 2008; 3(6): 12-16. (In Russ)]
3. Богданова Р.З., Пыденжапов Е.Ц., Фатыхова А.И., Викторова Т.В., Миронов П.И. Генетические маркеры предрасположенности к инфекционным заболеваниям у новорожденных с респираторным дистресс-синдромом // Анестезиология и реаниматология. 2009; 1: 46-48. [Bogdanova R.Z., Sidenjapov E.S., Fatixova A.I., Viktorova T.V., Mironov P.I. Geneticheskie markeri predraspolojennosti k infekcionnim zabolevaniyam u novorozhdennykh s respiratornim distress-sindromom // Anesteziologiya i reanimatologiya. 2009; 1: 46-48. (In Russ)]
4. Данилко К.В., Хамидулина Л.И., Фатыхова А.И., Файзуллина Р.М., Богданова Р.З., Викторова Т.В. Ген ангиотензин-превращающего фермента (АСЕ) и предрасположенность к развитию дыхательных нарушений новорожденных // Медицинская генетика. 2009; 9: 38-43. [Danilko K.V., Xamidullina L.I., Fatixova A.I., Fayzullina R.M., Bogdanova R.Z., Viktorova T.V. Gen angiotenzin-prevrashayushhego fermenta (ASE) i predraspolojennost k razvitiyu dixatel'nykh narusheniy novorozhdennykh // Meditsinskaya genetika. 2009; 9: 38-43. (In Russ)]
5. Данилко К.В., Богданова Р.З., Фатыхова А.И., Викторова Т.В. Полиморфизм генов цитокинов (TNF-α, LTA, IL-1β, IL-1-RN, IL-10) у новорожденных с синдромом дыхательных расстройств // Научный прорыв 2004: сборник научных трудов конференции ученых РБ. - Уфа, 2004; 13-14. [Danilko K.V., Bogdanova R.Z., Fatixova A.I., Viktorova T.V. Polimorfizm genov sitokinov (TNF-α, LTA, IL-1β, IL-1-RN, IL-10) u novorozhdennykh s sindromom dixatel'nykh rasstroystv // Nauchnyy proryv 2004: sbornik nauchnix trudov konferensii uchenix RB. - Ufa, 2004; 13-14. (In Russ)]

6. Фатыхова А.И., Викторова Т.В., Миронов П.И., Богданова Р.З., Шамсутдинова Ч.М. Использование критериев системного воспалительного ответа в диагностике и лечении неонатального сепсиса // Современные технологии в педиатрии и детской хирургии: материалы III Российского конгресса. - М., 2004; 205. [Fatixova A.I., Viktorova T.V., Mironov P.I., Bogdanova R.Z., Shamsutdinova Ch.M. Ispolzovanie kriteriev sistemnogo vospalitel'nogo otveta v diagnostike i lechenii neonatal'nogo sepsisa // Sovremennye tehnologii v pediatrii i detskoj xirurgii: materialy Sh Rossiyskogo kongressa. - M., 2004; 205. (In Russ)]
7. Фатыхова А.И., Богданова Р.З., Викторова Т.В., Данилко К.В. Роль генов цитокинов (TNFA, LTA, IL-1β, IL-10) в развитии респираторного дистресс-синдрома новорожденных // Педиатрическая анестезиология и интенсивная терапия: материалы III Российского конгресса. - М., 2005; 262 - 263. [Fatixova A.I., Bogdanova R.Z., Viktorova T.V., Danilko K.V. Rol genov sitokinov (TNFA, LTA, IL-1β, IL-10) v razvitii respiratornogo distress-sindroma novorozhdennykh // Pediatricheskaya anesteziologiya i intensivnaya terapiya: materialy Sh Rossiyskogo kongressa. - M., 2005; 262 - 263. (In Russ)]
8. Фатыхова А.И., Викторова Т.В., Миронов П.И., Богданова Р.З., Шамсутдинова Ч.М. Современная диагностика неонатального сепсиса // Материалы V съезда Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины. - М., 2005; 206 - 207. [Fatixova A.I., Viktorova T.V., Mironov P.I., Bogdanova R.Z., Shamsutdinova Ch.M. Sovremennaya diagnostika neonatal'nogo sepsisa // Materialy V s'ezda Rossiyskoy assotsiatsii spetsialistov perinatal'noy meditsiny. - M., 2005; 206 - 207. (In Russ)]
9. Данилко К.В., Богданова Р.З., Фатыхова А.И., Викторова Т.В., Викторова Т.В. Роль полиморфизма генов интерлейкинов 8,10 в развитии синдрома дыхательных расстройств у новорожденных // Медицинская иммунология. Дни иммунологии в Санкт-Петербурге: материалы IX Всероссийского научного форума с международным участием им. акад. В.И. Иоффе. 2005; 7(2-3): 183-184. [Danilko K.V., Bogdanova R.Z., Fatixova A.I., Viktorova T.V., Viktorova T.V. Rol polimorfizma genov interleykinov 8,10 v razvitii sindroma dixatel'nykh rasstroystv u novorozhdennykh // Meditsinskaya immunologiya. Dni immunologii v Sankt-Peterburge: materialy IX Vserossiyskogo nauchnogo foruma s mejdunarodnim uchastiem im. akad. V.I. Ioffe. 2005; 7(2-3): 183-184. (In Russ)]
10. Данилко К.В., Богданова Р.З., Фатыхова А.И., Викторова Т.В., Викторова Т.В. Поиск генов-кандидатов синдрома дыхательных расстройств новорожденных // Медицинская генетика. Материалы V съезда Российского общества медицинских генетиков. 2005; 4(4): 177.. [Danilko K.V., Bogdanova R.Z., Fatixova A.I., Viktorova T.V., Viktorova T.V. Poisk genov-kandidatov sindroma dixatel'nykh rasstroystv novorozhdennykh // Meditsinskaya genetika. - Materialy V s'ezda Rossiyskogo obshchestva meditsinskix genetikov. 2005; 4(4): 177. (In Russ)]
11. Данилко К.В., Богданова Р.З., Фатыхова А.И., Викторова Т.В., Викторова Т.В. Полиморфизм 4 интрона гена протеина В сурфактанта у новорожденных с дыхательными расстройствами // Пульмонология. Спец. вып.: Материалы 15 национального конгресса по болезням органов дыхания. 2005; 1: 18. [Danilko K.V., Bogdanova R.Z., Fatixova A.I., Viktorova T.V., Viktorova T.V. Polimorfizm 4 introna gena proteina V surfaktanta u novorozhdennykh s dixatel'nimi rasstroystvami // Pul'monologiya. Spets. vip.: Materialy 15 natsional'nogo kongressa po boleznyam organov dixaniya. 2005; 1: 18. (In Russ)]
12. Данилко К.В., Богданова Р.З., Фатыхова А.И., Ахмадишина Л.З., Викторова Т.В., Викторова Т.В. Генетические варианты интерлейкинов 6, 1 и рецепторного антагониста интерлейкина 1: ассоциация с дыхательными расстройствами у новорожденных // Медицинская Иммунология. Дни иммунологии в Санкт-Петербурге: материалы X Всероссийского научного Форума с международным участием им. Акад. В.И. Иоффе. 2006; 8(2-3): 309. [Danilko K.V., Bogdanova R.Z., Fatixova A.I., Axmadishina L.Z., Viktorova T.V., Viktorova T.V. Geneticheskie varianty interleykinov 6, 1 i retseptornogo antagonista interleykina 1: assotsiatsiya s dixatel'nimi rasstroystvami u novorozhdennykh // Meditsinskaya Immunologiya. Dni immunologii v Sankt-Peterburge: materialy X Vserossiyskogo nauchnogo Forum s mejdunarodnim uchastiem im. Akad. V.I. Ioffe. 2006; 8(2-3): 309.

Поступила 09.06. 2019