

УДК 616.24-002.17:616.899.65-053.36-07

**М.О. Гончарь<sup>1</sup>, О.Л. Логвинова<sup>1</sup>, Г.Р. Муратов<sup>1,2</sup>,  
Н.М. Яблонська<sup>2</sup>, О.П. Помазуновська<sup>1,2</sup>, О.М. Цюра<sup>1</sup>**

## **Факторы риска развития интерстициального заболевания легень у детей с трисомией по 21 хромосоме**

<sup>1</sup>Харківський національний медичний університет, Україна  
<sup>2</sup>КЗОЗ «Обласна дитяча клінічна лікарня», м. Харків, Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2017.4(84):62-65; doi 10.15574/SP.2017.84.62

**Мета:** удосконалити діагностику інтерстициального захворювання легень у дітей з трисомією по 21 хромосомі шляхом визначення та кластеризації факторів ризику захворювання.

**Пацієнти і методи.** Обстежено 37 дітей з трисомією по 21 хромосомі, серед яких 14 (37,8%) з chILD (основна група) та 23 (62,1%), що не сформували chILD (група порівняння). Середній вік обстежених основної групи склав 9,7±2,4 місяця, групи порівняння — 11,2±3,6 місяця (p>0,05). Обстеження дітей проводилось з 2007 по 2016 рік на кафедрі педіатрії №1 та неонатології Харківського національного медичного університету.

**Результати.** При аналізі акушерського анамнезу захворювання дихальної системи у матерів дітей основної групи склали 6,7±1,7%. У II триместрі вагітності гостре респіраторне захворювання спостерігалось у 85,7% матерів основної групи, що було достовірно частіше (p<0,05). Доведений вплив гострого респіраторного захворювання у II триместрі вагітності на формування chILD (ДІ 0,37–0,79; F (1,247)=3,93; p=0,049). Другий триместр вагітності — період, коли утворюються канали в мезенхімі легень, закінчується розвиток термінальних бронхіол і ацинусів.

**Висновки.** Найбільшу вагу у формуванні chILD у дітей з трисомією по 21 хромосомі мають наявність у дитини комбінованої вади серця або вродженої вади зі збагаченням малого кола кровообігу, використання апарату штучного кровообігу та тривалої штучної вентиляції легень (>7 днів) під час кардіохірургічної операції. Меншу кластерну силу у формуванні chILD у дітей з трисомією по 21 хромосомі має несприятливий перинатальний анамнез (гостре респіраторне захворювання у матері в II триместрі вагітності, внутрішньоутробна пневмонія у новонародженого) та цитомегаловірусна інфекція в анамнезі дитини.

**Ключові слова:** інтерстициальне захворювання легень, фактори ризику, діти, трисомія по 21 хромосомі.

### **Risk Factors of the Development of Interstitial Lung Diseases in Children with Trisomy 21**

*M.O. Gonchar<sup>1</sup>, O.L. Logvinova<sup>1</sup>, G.R. Muratov<sup>1,2</sup>, N.M. Yablons'ka<sup>2</sup>, O.P. Pomazunovs'ka<sup>1,2</sup>, O.M. Tsuru<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Kharkiv National Medical University, Ukraine

<sup>2</sup>Communal Healthcare Institution Kharkiv Regional Children's Clinical Hospital, Ukraine

**Objective:** to improve the diagnosis of children's interstitial lung disease (chILD) in patients with trisomy 21 by determination and clustering the risk factors of a disease.

**Material and methods.** The 37 children with a trisomy of 21, among them 14 (37.8%) with chILD (the main group) and 23 (62.1%) without chILD (the comparison group), were observed. An average age of patients of the main group was 9.7±2.4 months, and in the comparison group — 11.2±3.6 months (p>0.05). Examination of children was conducted during the period from 2007 till 2016 at the Department of pediatrics No. 1 and the Department of neonatology of the Kharkiv National Medical University based on Kharkiv Regional Children's Hospital.

**Results.** When analyzing the maternal obstetric history of the main group related to respiratory disease, the latter made up 6.7±1.7%. In the II trimester of pregnancy the acute respiratory disease was observed in 85.7% of the main group mothers that indicated statistically significant increased incidence (p<0.05). The influence of an acute respiratory disease in the II trimester of pregnancy on the formation of chILD was proved (DI 0.37–0.79; F (1.247)=3.93; p=0.049). The 2nd trimester of pregnancy is a the period of the formation of channels in a pulmonary mesenchyme, and completion of terminal bronchioles and acinus development.

**Conclusions:** The key aspects regarding the chILD formation in children with trisomy 21 were complex heart defects or other congenital heart defects with increased pulmonary blood flow, using of the artificial blood-circulation bypass and long-term artificial lung ventilation (>7 days) during cardiovascular operation. The burdened perinatal history (acute respiratory infection in the II trimester of pregnancy, congenital pneumonia in neonate) and cytomegalovirus infection in child's medical history had less clustered implication in formation of chILD in children with trisomy 21.

**Key words:** interstitial lung disease, risk factors, children, trisomy of 21 chromosomes.

### **Факторы риска развития интерстициального заболевания легких у детей с трисомией по 21 хромосоме**

*М.А. Гончарь<sup>1</sup>, О.Л. Логвинова<sup>1</sup>, Г.Р. Муратов<sup>1,2</sup>, Н.М. Яблонская<sup>2</sup>, Е.П. Помазуновская<sup>1,2</sup>, О.Н. Цюра<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Харьковский национальный медицинский университет, Украина

<sup>2</sup>КУЗ «Областная детская клиническая больница», г. Харьков, Украина

**Цель:** усовершенствовать диагностику интерстициального заболевания легких у детей с трисомией по 21 хромосоме путем определения и кластеризации факторов риска заболевания.

**Пациенты и методы.** Обследовано 37 детей с трисомией по 21 хромосоме, среди них 14 (37,8%) с chILD (основная группа) и 23 (62,1%), которые не сформировали chILD (группа сравнения). Средний возраст обследованных основной группы составил 9,7±2,4 месяца, группы сравнения — 11,2±3,6 месяца (p>0,05). Обследование детей проводилось с 2007 по 2016 год на кафедре педиатрии №1 и неонатологии Харьковского национального медицинского университета.

**Результаты.** При анализе акушерского анамнеза заболевания дыхательной системы у матерей детей основной группы составили 6,7±1,7%. Во II триместре беременности острое респираторное заболевание наблюдалось у 85,7% матерей основной группы, что было достоверно чаще (p<0,05). Доказано влияние острого респираторного заболевания во II триместре беременности на формирование chILD (ДИ 0,37–0,79; F (1,247)=3,93; p=0,049). Второй триместр беременности — период, когда образуются каналы в мезенхиме легких, заканчивается развитие терминальных бронхиол и ацинусов.

**Выводы.** Наибольший вес в формировании chILD у детей с трисомией по 21 хромосоме имеют наличие у ребенка комбинированного порока сердца или врожденного порока с обогащением малого круга кровообращения, использование аппарата искусственного кровообращения и длительной искусственной вентиляции легких (>7 суток) во время кардиохирургической операции. Меньшую кластерную силу в формировании chILD у детей с трисомией по 21 хромосоме имеют неблагоприятный перинатальный анамнез (острое респираторное заболевание у матери во II триместре беременности, внутриутробная пневмония у новорожденного) и цитомегаловирусная инфекция в анамнезе ребенка.

**Ключевые слова:** интерстициальное заболевание легких, факторы риска, дети, трисомия по 21 хромосоме.

### Вступ

У дитячій пульмонології діагноз «Інтерстиційне захворювання легень» (Interstitial lung disease (ILD)) встановлюється рідко, навіть за наявності результатів високороздільної комп'ютерної томографії та дослідження бронхоальвеолярного лаважу. Низький рівень діагностики ІLD визначають декілька факторів. По-перше, інтерстиційні захворювання легень у дітей (Interstitial lung disease in children (chILD)) в більшості аспектів значно відрізняються від таких у дорослих. Частота спостережень chILD у дітей становить 0,36/100 000 порівняно з 60–80/100 000 у дорослих [1]. По-друге, спектр нозологічних форм у дітей значно вищий, ніж у дорослих, за рахунок процесу розвитку та росту легень, що продовжується після народження [2]. По-третє, 10% нозологічних форм у структурі chILD становлять мальформації альвеол і судин, генетичні дефекти SpB і SpC протеїнів сурфактанту та гена ABCA3, відповідального за синтез ламілярних тілець [3].

Відомо, що дітям з трисомією по 21 хромосомі притаманні мальформації легень, що вже сформувались на момент народження: недорозвинення альвеол, аномальне розташування судин та гіпертрофія м'язового шару артеріол. Останні нерідко поєднуються з природженими вадами серця [4]. Проте досі невідомі особливості росту легень у дітей з трисомією по 21 хромосомі в постнеонатальному періоді, фактори ризику розвитку chILD та патоморфологічні зміни при приєднанні коморбідної патології респіраторної та серцево-судинної систем.

**Мета** дослідження: удосконалення діагностики інтерстиційного захворювання легень у дітей з трисомією по 21 хромосомі шляхом визначення та кластеризації факторів ризику захворювання.

### Матеріал і методи дослідження

Обстежено 37 дітей з трисомією по 21 хромосомі, з них 14 (37,8%) з chILD (основна група) та 23 (62,1%), що не сформували chILD (група порівняння). Середній вік обстежених основної групи становив  $9,7 \pm 2,4$  місяця, групи порівняння –  $11,2 \pm 3,6$  місяця ( $p > 0,05$ ). Обстеження дітей проводилось з 2007 р. по 2016 р. на кафедрі педіатрії № 1 та неонатології Харківського національного медичного університету на базі КЗОЗ «Обласна дитяча клінічна лікарня».

Оцінка фізичного розвитку при народженні, аналіз акушерського, пре- і перинатального анамнезу, впливу коморбідної патології проведені у всіх дітей генеральної сукупності. Джерелами анамнезу були виписки з історій розвитку новонародженого та результати співбесіди з батьками дитини. Діагноз «Інтерстиціальне захворювання легень» встановлювали згідно з критеріями і стандартом, рекомендованим Американським торакальним товариством у 2015 році [5]. Наявність муковісцидозу, агенезії, аплазії, кістозної гіпоплазії легень, трахеобронхомегалії, стенозу трахеї, синдромів Вільямса–Кемпбела, Картагенера, вродженої лобарної емфіземи, дивертикулів і нориць трахеї та бронхів, секвестрації легень, бронхоектатичної хвороби, вад розвитку серця і судин розглядалася як критерій виключення пацієнтів із обстеження. Діагностика захворювань, що входили до критеріїв виключення пацієнтів із обстеження, проводилась на підставі наказів МОЗ України № 18 від 13.01.2005 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча пульмонологія» та № 362 від 19.07.2005 «Про затвердження протоколів діагностики та лікування кардіоревматологічних хвороб у дітей».

Таблиця 1

Частота соматичних та гінекологічних захворювань у матерів дітей основної групи та групи порівняння

Захворювання	Основна група (n=14)		Група порівняння (n=23)		p <sub>о.г.-г.п.</sub>
	абс.	M±m, %	абс.	M±m, %	
Захворювання дихальної системи:					
— бронхіальна астма	1	7,1±1,6%	0	—	0,678 <sup>0</sup>
— хронічний бронхіт	1	7,1±1,6%	0	—	0,648 <sup>0</sup>
ГРЗ:					
— у I триместрі вагітності	1	7,1±1,6%	1	4,3±3,2%	0,816 <sup>0</sup>
— у II триместрі вагітності	12	85,7±2,3%	1	4,3±3,2%	0,049 <sup>1</sup>
— у III триместрі вагітності	1	7,1±1,6%	1	4,3±3,2%	0,536 <sup>0</sup>

Примітки: 1. Різниця недостовірна ( $\chi^0 - p > 0,05$ ). 2. Різниця достовірна ( $\chi^1 - p < 0,05$ ).

Таблиця 2

Особенности перебігу вагітності у матерів дітей основної групи та групи порівняння

Патологічний стан	Основна група (n=14)		Група порівняння (n=23)		р <sub>о.г.-т.п.</sub>
	абс.	M±m, %	абс.	M±m, %	
Ранній гестоз	6	42,8±3,0%	10	43,5±2,5%	0,727 <sup>0</sup>
Пізній гестоз	4	28,5±2,8%	5	21,7±2,2%	0,821 <sup>0</sup>
Гіпертензія вагітних	7	50,0±2,4%	9	39,1±3,9%	0,544 <sup>0</sup>
Гестаційний цукровий діабет	2	14,3±2,4%	0	—	0,518 <sup>0</sup>
Анемія вагітних:					
— легкого ступеня	2	14,3±2,4%	7	30,4±2,7%	0,903 <sup>0</sup>
— середнього ступеня	9	64,3±1,9%	4	17,4±2,5%	0,906 <sup>0</sup>
— важкого ступеня	0	—	0	—	
Загроза зриву вагітності	12	85,7±2,9%	18	78,2±2,6%	0,00008 <sup>4</sup>
Маловоддя	12	85,7±2,3%	0	—	0,046 <sup>1</sup>
Багатоводдя	4	28,5±2,8%	2	8,7±2,2%	0,271 <sup>0</sup>
Багатоплідна вагітність	11	78,6±2,6%	6	26,1±2,3%	0,385 <sup>0</sup>

Примітки: 1. Різниця недостовірна ( $X^0 - p > 0,05$ ). 2. Різниця достовірна ( $X^1 - p < 0,05$ ;  $X^4 - p < 0,0001$ ).

Обстеження органів дихання та серця проведено за загальноприйнятою методикою і включало пальпацію, перкусію, аускультацию, доплерокардіографію. Статистична обробка даних проводилась з використанням програми STATISTICA-6.

### Результати дослідження та їх обговорення

При аналізі акушерського анамнезу захворювання дихальної системи у матерів дітей основної групи складала 6,7±1,7%: у однієї матері — хронічний бронхіт, у іншій — бронхіальна астма (табл. 1). Наявність хронічного захворювання дихальної системи у матері не впливала на розвиток chILD у дитини (ДІ 0,02–0,61;  $F(1,247)=0,27$ ;  $p=0,603$ ).

У I і III триместрі вагітності матері з однаковою частотою хворіли на гострі респіраторні захворювання (ГРЗ). У II триместрі вагітності ГРЗ спостерігалось у 85,7% матерів основної групи, що було достовірно частіше ( $p < 0,05$ ). Доведений вплив ГРЗ у II триместрі вагітності на формування chILD (ДІ 0,37–0,79;  $F(1,247)=3,93$ ;  $p=0,049$ ). II триместр вагітності — період, коли утворюються канали в мезенхімі легенів, закінчується розвиток термінальних бронхіол і ацинусів.

Серед станів, що стосувалися патології вагітності, у дітей основної групи достовірно частіше виявлялося маловоддя ( $p=0,046$ ) та загроза зриву даної вагітності ( $p=0,024$ ) (табл. 2). Залежності формування chILD від багатоплідної вагітності не виявлено ( $p > 0,05$ ). Проте виявлений вплив такої комбінації факторів: багатоплідна вагітність та ЕНМТ/ДНМТ при народженні на формуван-

ня chILD ( $\lambda$ Уїлкса — 0,745;  $F(2,765)=8,456$ ;  $p=0,001$ ).

У матерів основної групи виявлялись АТ класу IgG до *U. urealyticum* (7 матерів; 50,0±2,4%), *Cytomegalovirus* (5 спостережених; 35,7±2,2%). При клінічному обстеженні, імуноферментному аналізі титру специфічних IgM полімеразною ланцюговою реакцією цитомегаловірусна інфекція виявлена у однієї дитини (7,1±2,4%). У матерів групи порівняння IgG до *U. urealyticum* і *Cytomegalovirus* не виявлено. Таким чином, виявлений зв'язок chILD з інфекцією, обумовленою *Cytomegalovirus* ( $r=0,567$ ;  $p < 0,05$ ).

Доведений достовірний взаємозв'язок комбінації ГРЗ у II триместрі вагітності, внутрішньоутробної пневмонії із формуванням chILD ( $\lambda$ Уїлкса — 0,885;  $F(3,245)=10,551$ ;  $p=0,00001$ ) (рис.).

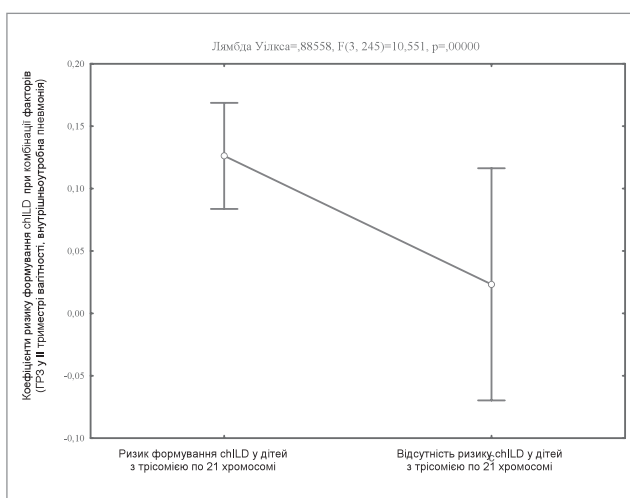


Рис. Графічні результати впливу на формування chILD у дітей з трисомією по 21 хромосомі за комбінації факторів: гостре респіраторне захворювання у II триместрі вагітності, загроза зриву вагітності

Таблица 3

Структура природжених вад сердца у дітей основної групи та групи порівняння

Вада сердца	Основна група (n=14)		Група порівняння (n=23)		p-р.-т.п.
	абс.	M±m, %	абс.	M±m, %	
ДМПП	0	—	3	13,0±2,5%	0,001 <sup>1</sup>
ДМЖП	3	21,4±2,9%	4	17,4±2,5%	0,264 <sup>1</sup>
АВК	4	28,5±2,8%	0	—	0,001 <sup>1</sup>
Транспозиція магістральних судин	2	14,3±2,4%	0	—	0,001 <sup>1</sup>
Інші комбіновані вади сердца зі збагаченням малого кола кровообігу	2	14,3±2,4%	2	8,7±2,2%	0,111 <sup>0</sup>

Примітки: 1. Різниця недостовірна ( $X^0 - p > 0,05$ ). 2. Різниця достовірна ( $X^1 - p < 0,05$ ).

Природжені вади сердца мали 11 (85,7±2,9%) дітей основної групи та 9 (39,1±3,9%) групи порівняння ( $p < 0,05$ ) (табл. 3). У дітей з трисомією по 21 хромосомі, що сформували chILD, достовірно частіше виявлялись комбіновані вади: атріовентрикулярна комунікація та транспозиція магістральних судин ( $p < 0,05$ ). Кардіохірургічне втручання з використанням штучної вентиляції легень та апарату штучного кровообігу проведено 9 (64,3±1,9%) дітям основної групи та 4 (17,4±2,5%) групи порівняння ( $p < 0,05$ ).

Штучна вентиляція легень була тривалішою у дітей chILD з трисомією по 21 хромосомі: 11,5±2,13 доби в основній групі та 2,7±0,95 доби у групі порівняння ( $p < 0,01$ ). Виявлений вплив наявності комбінованої вади сердца, тривалої штучної вентиляції легень (>7 діб) та викори-

стання апарату штучного кровообігу під час операції на розвиток chILD у дітей з трисомією по 21 хромосомі ( $F(5,79) = 16,8; p = 0,002$ ).

### Висновки

1. Найбільшу вагу у формуванні chILD у дітей з трисомією по 21 хромосомі мають наявність у дитини комбінованої вади сердца або вродженої вади зі збагаченням малого кола кровообігу, використання апарату штучного кровообігу та тривалої штучної вентиляції легень (>7 діб) під час кардіохірургічної операції.

2. Меншу кластерну силу у формуванні chILD у дітей з трисомією по 21 хромосомі має несприятливий перинатальний анамнез (ГРЗ у матері в II триместрі вагітності, внутрішньоутробна пневмонія у новонародженого) та цитомегаловірусна інфекція в анамнезі.

### ЛІТЕРАТУРА

- Clement A, Nathan N, Epaud R, et al. Interstitial lung diseases in children. *Orphanet J Rare Dis.* 2010; 5:22.
- Clement A. ERS Task Force. Task Force on Chronic Interstitial Lung Disease in Immunocompetent Children. *Eur Respir J.* 2004; 24:686—697.
- Deutsch GH, Young LR, Deterding RR, et al. Diffuse lung disease in young children: application of a novel classification scheme. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007; 176:1120—1128.
- Dinwiddie R, Sharief N, Crawford O. Idiopathic interstitial pneumonitis in children: a national survey in the United Kingdom and Ireland. *Pediatr Pulmonol.* 2002; 34: 23—29.
- Griese M, Haug M, Brasch F, et al. Incidence and classification of pediatric diffuse parenchymal lung diseases in Germany. *Orphanet J Rare Dis.* 2009; 4:26.
- Hime NJ, Zurynski Y, Fitzgerald D, et al. Childhood interstitial lung disease: A systematic review. *Pediatr Pulmonol.* 2015; 50:1383—1392.
- Kornum JB, Christensen S, Grijota M, et al. The incidence of interstitial lung disease 1995—2005: a Danish nationwide population-based study. *BMC Pulm Med.* 2008; 8:24.
- Kurland G, Deterding RR, Hagood JS, et al. Classification, Evaluation, and Management of Childhood Interstitial Lung Disease in Infancy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013; 188: 376—394.
- Nathan N, Taam RA, Epaud R, et al. A national internet-linked based database for pediatric interstitial lung diseases: the French network. *Orphanet journal of rare diseases.* 2012; 7:40.

### Сведения об авторах:

Гончарь Маргарита Александровна — д.мед.н., проф., зав. каф. педиатрии №1 и неонатологии Харьковского НМУ. Адрес: г. Харьков, ул. Озерянская, 5; тел. (057) 772-51-77.

Логвинова Ольга Леонидовна — д.мед.н., доц. каф. педиатрии №1 и неонатологии Харьковского НМУ. Адрес: г. Харьков, ул. Озерянская, 5; тел. (057) 772-51-77. Муратов Георгий Рафикович — к.мед.н., доц. каф. педиатрии №1 и неонатологии Харьковского НМУ, гл. врач КУОЗ ОДКБ. Адрес: г. Харьков, ул. Озерянская, 5; тел.: (057) 372-75-21.

Яблонская Наталья Николаевна — зав. отделением анестезиологии и интенсивной терапии КУОЗ ОДКБ. Адрес: г. Харьков, ул. Озерянская, 5; тел.: (057) 376-60-04. Помазуновская Елена Петровна — д.мед.н., ассистент каф. педиатрии №1 и неонатологии Харьковского НМУ, зав. педиатрическим отделением для детей с редчайшими заболеваниями и множественными пороками развития КУОЗ ОДКБ. Адрес: г. Харьков, ул. Озерянская, 5; тел. (057) 772-51-77.

Цюра Оксана Николаевна — ассистент каф. педиатрии №1 и неонатологии Харьковского НМУ. Адрес: г. Харьков, ул. Озерянская, 5; тел. (057) 772-51-77.

Статья поступила в редакцию 28.02.2017 г.