

УДК 616.—053.32:616.23/24

Ковальова О.М., Горовенко Н.Г., Гончарова Ю.О., Чернявська Ю.І.

## **АСОЦІАЦІЇ МІЖ БРОНХОЛЕГЕНЕВОЮ ДИСПЛАЗІЄЮ ТА ПОЗИТИВНОЮ КУЛЬТУРОЮ КРОВІ У ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ УПРОДОВЖ НЕОНАТАЛЬНОГО ПЕРІОДУ**

ВДНЗУ«Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

*Стаття присвячена вивченню асоціації між бронхолегеневою дисплазією та позитивною культурою крові у передчасно народжених дітей упродовж неонатального періоду. Проведено когортне ретроспективне дослідження, в яке включено 49 передчасно народжених з діагнозом БЛД (група порівняння) та 41 дитина з гестаційним віком при народженні менше за 32 тижнів та масою менше за 1500 г. Визначали культуру крові в три вікові періоди: I період – від 0 до 7 діб; II період – від 8 до 28 діб та III період – від 29 діб до 36 тижнів життя. Статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою комп'ютерної програми «STATA 11». Аналіз дослідження виявив асоціації між пізніми інфекціями, колонізацією грам-позитивною гемокультурою після 7 доби життя та розвитком БЛД, що є важливими з точки зору вивчення ролі інфікування в патогенезі зазначеного захворювання, а також розробки моделей прогнозування розвитку БЛД у передчасно народжених дітей в різні вікові періоди з урахуванням їх інфікування. Важливим, на нашу думку, є організація системи інфекційного контролю у відділеннях інтенсивної терапії новонароджених з метою запобігання розвитку госпітальних інфекцій у зазначеного контингенту дітей.*

**Ключові слова:** гестаційний вік, передчасно народжені діти, бронхолегенева дисплазія, пізні інфекції, культура крові.

*Робота виконана в контексті науково-дослідних робіт Інституту педіатрії, акушерства та гінекології АМН України «Розробити систему діагностичних, лікувальних і профілактичних заходів для новонароджених від матерів з інфекцією статевих органів» (державний реєстраційний №0110U 002060).*

Бронхолегенева дисплазія (БЛД) є найбільш важким і поширеним захворюванням респіраторної системи у передчасно народжених дітей [1,2], яке впливає на якість їх життя [3], спричиняє стрес у батьків та збільшує економічні витрати на лікування як окремої родини, так і системи охорони здоров'я України в цілому [3]. Натепер проведено цілу низку досліджень, в яких висвітлено фактори ризику БЛД та розроблено моделі прогнозування її розвитку. У деяких із них вказується роль сепсису та інших інфекційних станів в розвитку БЛД. У роботах Bhandari V. показано, що системна/місцева інфекція поряд з гіпероксією, інвазивною вентиляцією легень є ключовими факторами в патогенезі бронхолегеневої дисплазії [9]. За даними Woynarowska M. існують асоціації між важкою формою БЛД та пізніми інфекціями [8]. Проте існує обмежена кількість наукових робіт, в яких висвітлюються асоціації між колонізацією новонародженого або пізнім сепсисом та розвитком БЛД у різні часові проміжки - від народження до досягнення дитиною 36 тижнів постконцепційного віку.

### **Мета**

Дослідити асоціації між розвитком БЛД та пізніми інфекціями, позитивною культурою крові у передчасно народжених дітей у різні вікові періоди.

### **Матеріали та методи дослідження**

Проведено когортне ретроспективне дослідження, в яке включено 49 передчасно народжених з діагнозом БЛД (група порівняння) та 41 дитина з гестаційним віком при народженні менше за 32 тижнів та масою менше за 1500 г. Діти обстежених груп лікувались у відділеннях інтенсивної терапії новонароджених та неонатальних відділеннях Полтавської обласної клінічної лікарні та перинатального центру Полтавської обласної клінічної лікарні імені М.В. Скліфосовського упродовж 2010-2013 рр. У всіх дітей, які народились в цей час у зазначених закладах з масою при народженні менше за 1500 г, визначали культуру крові в три вікові періоди: I період – від 0 до 7 діб; II період – від 8 до 28 діб та III період – від 29 діб до 36 тижнів життя. Пізні інфекції визначали при появі у дитини симптомів інфікування (тахікардія, тахіпное, десатурація, апное, порушення перфузії, судом) та лабораторних ознак інфікування (кількість лейкоцитів більше за  $20 \times 10^9$ , або менше за  $5 \times 10^9$  та підвищений рівень С-рекативного білку). Підтвердженням пізніх інфекцій слугувало й визначення у крові грам-негативної або грам-позитивної мікрофлори.

Статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою комп'ютерної програми «STATA 11», розраховувались абсолютна частота (абс), відсотки, середнє (М), помилка (m), а також відносні ризику (ВР) з визначенням довірчих інтервалів (ДІ) та достовірності за критерієм 2-sided Fisher's exact. Достовірність відмінностей між відносними показниками у дітей обстежених груп визначалась за допомогою критерію Pearson  $\chi^2$ , або за Fisher's exact при  $n$  у групі  $<5$ . Для проведення парних порівнянь при нормальному розподілі використовували парний  $t$ -тест.

## Результати та обговорення

Результати дослідження показали, що в дітей основної групи вага тіла та гестаційний вік при народженні були достовірно нижчими, ніж у дітей групи порівняння (табл.1), проте розподіл дітей за статтю у групах був майже однаковим.

Таблиця 1  
Базові характеристики пацієнтів обстежених груп

Базові характеристики	Основна група (n=49)	Група порівняння (n=41)	p
Вага тіла (г, М/ДІ)	1053,37/ 978,74-1127,99	1375,0/ 1330,79-1419,20	<0,001
Гестаційний вік, (тижні, М/ДІ)	27,20/ 26,65-27,75	30,24/ 29,65-30,83	<0,001
Стать, % / (n [чоловіча/жіноча])	53/ (26/23)	41/ (17/24)	0,273

При первинному бактеріологічному дослідженні крові немовлят виявлено Грам-негативну культуру в 14,1 % (n=2) дітей основної групи та її відсутність у дітей групи порівняння (ВР 2,51 95% ДІ 0,27-23,224, p=0,378). Грам-позитивну мікрофлору у крові було виявлено у 16,3 % (n=8) дітей основної групи та у 10,2 % (n=5) групи порівняння (ВР 1,33; 95% ДІ 0,47-3,77, p= 0,402). У всіх випадках ідентифікувався *Staph.epidermidis*. Отже, отримані дані свідчать про відсутність асоціацій між колонізацією крові передчасно народжених дітей упродовж раннього неонатального періоду та розвитком БЛД.

При аналізі результатів культури крові у передчасно народжених дітей упродовж 7-28 днів грам-негативну гемокультуру отримано в 41,2 % (n=2) дітей основної групи та її відсутність у дітей групи порівняння - ВР 2,51; 95% ДІ 0,27-23,224, p=0,378), тобто нами отримані результати подібні до частоти виявлення грам-негативної гемокультури у передчасно народжених дітей упродовж перших 7 днів життя. У той же час грам-позитивні мікроорганізми виявлялися вже частіше, ніж у попередній проміжок часу, зокрема в 26,5 % (n=13) дітей основної групи при її відсутності у дітей групи порівняння (ВР 11,714; 95% ДІ 1,60-85,34, p= 0,0006). У жодному випадку не виявлено поєднання одночасно мікроорганізмів з 2 груп – грам-позитивної та грам-негативної. Тобто при колонізації дитини грам-позитивною мікрофлорою упродовж від 7 до 28 днів життя значно збільшуються її відносні ризики мати в подальшому БЛД.

У період з 28 доби по 36 тиждень постконцепційного віку грам-негативну гемокультуру виявлено в 10,2% (n=5) дітей основної групи та її відсутність у дітей групи порівняння (ВР 5,0204; 95% ДІ 0,62-40,02, p= 0,088), а грам-позитивну в 28,6% (n=14) дітей основної групи та її відсутність у дітей групи порівняння (ВР 12,55; 95% ДІ 1,73- 91,02, p=0,0006). Таким чином, нами отримані достовірні асоціації між колонізацією дитини грам-позитивною мікрофлорою після 28 дня життя дитини та розвитком у неї БЛД. При цьому відносні ризики мати БЛД є дещо більшими у дітей після 28 доби життя, ніж у період з 8 по 28 доби.

Зважаючи на отримані дані, нами проаналізовано асоціації між розвитком пізніх інфекцій та БЛД, так як не завжди колонізація крові мікроорганізмами супроводжується клінічними проявами сепсису, і навпаки – клінічні прояви сепсису супроводжуються позитивною культурою крові. У більшості дітей з БЛД діагностовано пізні інфекції, які проявлялись погіршенням стану дитини, зокрема, появою апное та десатурацій, тахікардії, зниженою харчовою толерантністю, а також змінами у кількості лейкоцитів та СРБ. При цьому частота пізніх інфекцій була достовірно більшою серед дітей з БЛД, ніж серед дітей групи порівняння, відповідно 83,67% проти 17,07% (табл.2). Дослідженням виявлено, що у разі виникнення пізніх інфекцій у передчасно народжених дітей значно збільшуються їх ризики мати БЛД (ВР 4,90; 95% ДІ 2,46-9,73, p<0,001). У той же час частота некротизуючого ентероколіту (НЕК), у генезі якого також присутній інфекційний фактор, у дітей обстежених груп була майже однаковою. Розрахунки ВР засвідчили відсутність асоціацій між НЕК та розвитком у подальшому БЛД (ВР 1,67; 95% ДІ 0,15-17,80, p= 0,567).

Цілком зрозуміло, що зважаючи на достовірно більшу частоту пізніх інфекцій серед дітей основної групи, відмічено тривалішу антибактеріальну терапію й достовірно більшу кількість її курсів (табл.2).

Таблиця 2  
Частота пізніх інфекцій, некротизуючого ентероколіту та характеристика антибактеріальної терапії у дітей обстежених груп

Заходи	Основна група (n=49)	Група порівняння (n=41)	P
Загальна тривалість антибактеріальної терапії, днів (М/ДІ)	39,18 33,05-45,32	14,87 12,76-16,98	<0,001
Кількість курсів, (М/ДІ)	4,06 3,58-4,53	2 1,64-2,35	<0,001
Пізні інфекції, (% абс.)	84,67 (41)	17,07 (7)	<0,001
НЕК, (% абс.)	4,08 (2)	2,44 (1)	0,665
Катетеризація центральних вен, (% абс.)	83,67 (41)	26,83 (11)	<0,001

Літературні джерела свідчать, що катетеризація центральних вен є однією з причин розвитку катетер-асоційованих інфекцій, тому нами було проаналізовано частоту катетеризації центральних

вен у дітей обстежених групах. Дослідження показало, що катетеризація центральних вен відбувалась у 83,67% дітей основної групи та в 26,83% дітей групи порівняння, <0,001. Але ми вважаємо, що цей фактор не може бути незалежним фактором ризику розвитку БЛД з двох причин: по-перше, у дітей катетеризація центральних вен відбувалась у зв'язку з наявністю пізніх інфекцій, і по-друге, на сьогодні в передчасно народжених дітей дуже важко довести зв'язок між катетеризацією центральних вен і розвитком пізніх інфекцій.

У попередніх дослідженнях висвітлено моделі прогнозування розвитку БЛД у передчасно народжених дітей. Більшість моделей включають такі відомі фактори ризику як низька вага при народженні, малий гестаційний вік, чоловіча стать, відкрита артеріальна протока, сепсис та штучна вентиляція [16-19], але ці моделі, як правило, не включають післяпологовий вік дитини й тому не можуть кількісно оцінити внесок неонатальних впливів із плином часу. Тобто при народженні дитини вагомими є одні фактори ризику, зокрема гестаційний вік, маса, стать, ранній сепсис; після раннього неонатального періоду роль попередніх чинників дещо зменшується, а збільшується роль інших, таких як тривалість ШВЛ, тривалість функціонування відкритої артеріальної протоки, її гемодинамічна значимість. Більшість моделей прогнозування розвитку БЛД включають такий фактор ризику як сепсис [8,9], але без уточнення: його початку (ранній чи пізній), та виду мікрофлори (грам-негативної чи грам-позитивної). Тому наші дослідження, які виявили асоціації між пізніми інфекціями, колонізацією грам-позитивною гемокультурою після 7 доби життя та розвитком БЛД є важливими з точки зору вивчення ролі інфікування в патогенезі зазначеного захворювання, а також розробки моделей прогнозування розвитку БЛД у передчасно народжених дітей в різні вікові періоди з урахуванням їх інфікування. Важливим, на нашу думку, є організація системи інфекційного контролю у відділеннях інтенсивної терапії новонароджених з метою запобігання розвитку госпітальних інфекцій у зазначеного контингенту дітей. Результати наших досліджень відрізняються від більш ранніх робіт [10], в яких продемонстровано зв'язок між НЕК та розвитком БЛД у передчасно народжених дітей. На нашу думку, це зумовлено відмінностями в демографічних характеристиках дітей досліджуваних груп, а саме більшими гестаційним віком та масою при народженні немовлят наших груп, тобто критеріями, які відіграють вирішальну роль у розвитку НЕК.

Для більш ясного розуміння ролі інфікування в патогенезі БЛД потрібні подальші дослідження щодо остаточного з'ясування внеску колонізації крові передчасно народжених дітей грам-негативною та/або грам-позитивною культурою в розвиток БЛД.

### Література

1. Trends in mortality and morbidity for very low birth weight infants, 1991–1999 / J.D. Horbar, G.J. Badger, J.H. Carpenter [et al.] // *Pediatrics*. – 2002. – V.110. – P.143-151
2. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network / B.J. Stoll, N.I. Hansen, E.F. Bell [et al.] // *Pediatrics*. – 2010. – V.126. – P.443-456
3. An update on pharmacologic approaches to bronchopulmonary dysplasia / S. Ghanta, K.T. Leeman, H. Christou // *Semin Perinatol*. – 2013. – V.37. – P.115-123
4. Changing trends in the epidemiology and pathogenesis of neonatal chronic lung disease / M.A. Rojas, A. Gonzalez, E. Bancalari [et al.] // *J Pediatr*. – 1995. – V.126. – P.605-610
5. Risk factors for chronic lung disease in the surfactant era: a North Carolina population-based study of very low birth weight infants / D.D. Marshall, M. Kotelchuck, T.E. Young [et al.] // *Pediatrics*. – 1999. – V.104. – P.1345-1350
6. Association between fluid intake and weight loss during the first ten days of life and risk of bronchopulmonary dysplasia in extremely low birth weight infants / W. Oh, B.B. Poindexter, R. Perritt [et al.] // *J Pediatr*. – 2005. – V.147. – P.786-790
7. Predictors of death or bronchopulmonary dysplasia in preterm infants with respiratory failure / N. Ambalavanan, K.P. Van Meurs, R. Perritt [et al.] // *J Perinatol*. – 2008. – V.28. – P.420-426.
8. Risk factors, frequency and severity of bronchopulmonary dysplasia (BPD) diagnosed according to the new disease definition in preterm neonates / M. Woynarowska, M. Rutkowska, K. Szamotulska // *Med Wieku Rozwoj*. – 2008. – V.12. – P.933-41
9. Postnatal inflammation in the pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia / V.
10. Bhandari // *Defects Res A Clin Mol Teratol*. – 2014. – V.27. – P.
11. Bronchopulmonary dysplasia: incidence, risk factors and resource utilization in a population of South American very low birth weight infants / J.I. Tapia, D. Agost, A. Alegria [et al.] // *J Pediatr*. – 2006. – V.82. – P.15-20

### Реферат

#### АССОЦИАЦИЯ МЕЖДУ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ И ПОЛОЖИТЕЛЬНОЙ КУЛЬТУРОЙ КРОВИ У ПРЕЖДЕВРЕМЕННО РОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ В ТЕЧЕНИИ НЕОНАТАЛЬНОГО ПЕРИОДА

Ковалева Е.М., Горovenko Н.Г., Гончарова Ю.А., Чернявская Ю.И.

Ключевые слова: гестационный возраст, преждевременно рожденные дети, бронхолегочная дисплазия, поздние инфекции, культура крови.

Статья посвящена изучению ассоциации между бронхолегочной дисплазией и положительной культурой крови у преждевременно рожденных детей в течение неонатального периода. Проведено когортное ретроспективное исследование, в которое включено 49 недоношенных с диагнозом БЛД ( группа сравнения ) и 41 ребенок с гестационным возрастом при рождении меньше 32 недель и массой менее 1500 г. Определяли культуру крови в три возрастные периоды: I период - от 0 до 7 суток, II период - от 8 до 28 суток и III период - от 29 суток до 36 недель жизни. Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью компьютерной программы «STATA 11». Анализ исследования показал ассоциации между поздними инфекциями, колонизацией грамм-положительной гемокультурой после 7 суток жизни и развитием БЛД, что является важным с точки зрения изучения роли инфицирования в патогенезе указанного заболевания, а также разработки моделей прогнозирования развития БЛД у преждевременно рожденных детей в разные возрастные периоды с учетом их инфицирования. Важным, по нашему мнению, является организация системы инфекционного контроля в отделениях интенсивной

терапии новорожденных с целью предотвращения развития госпитальных инфекций у данного контингента детей.

### Summary

#### ASSOCIATIONS BETWEEN PULMONARY DYSPLASIA AND POSITIVE BLOOD CULTURE IN PRETERM NEONATES DURING NEONATAL PERIOD

Kovaliova O.M., Horovenko N.H., Honcharova Yu.O., Tcherniavska Yu. I.

Keywords: gestational age, prematurely born children, bronchopulmonary dysplasia, late infection, blood culture.

The research paper presents the study of the associations between the development of bronchopulmonary dysplasia (BPD) and late infections, positive blood cultures in preterm neonates at neonatal period. Cohort retrospective study involved 49 preterm neonates diagnosed to have BPD and 41 newborns with gestation age less than 32 weeks and whose body wt was less than 1500g. Blood culture was tested in all neonates with body wt less than 1500g in three age periods: I period – from the 0 to 7 day, II period – from the 8 to 28 day, III period – from the 29 day to 36<sup>th</sup> week. Statistical data manipulation was performed by «STATA 11» computer program. The study has shown the associations between the late infections, blood gram-positive colonization since the 7<sup>th</sup> day after birth and the development of BPD in preterm neonates at different age periods taking into account the time of their infection. It seems to be important to implement the system of infection control in neonatal intensive care units in order to prevent the development of nosocomial infections in this group of children.