

Значение на интраутеринната ретардация на плода за развитие на бронхиална астма в детската възраст

Доц. Нели Жекова¹, г-р Гергана Петрова², г-р Димитринка Митева², проф. Пенка Переновска², г-р Снежина Лазова²

¹Клиника по неонатология, СБАЛАГ „Майчин дом“, София; Катедра по АГ, Медицински университет, София

²Клиника по педиатрия, УМБАЛ „Александровска“, София

Резюме

Известно е, че недоносените деца са с повишен риск за развитие на бронхиална астма (БА), но значението на интраутеринната ретардация (ИУР) върху риска от БА остава неясно.

Цел на настоящото проучване е да установим честотата и значението на ИУР за възникване на БА в кърмаческа и детска възраст.

Дизайн: Проведено е проспективно контролирано проучване върху 42 недоносени деца, на възраст от 5 месеца до 5 години, лекувани в Клиниката по педиатрия на УМБАЛ „Александровска“ в София. Изследваните деца са разделени на две групи според клиничната диагноза: I група – деца с бронхиолит (n=22), и II група – с БА (n=20). Двете групи са сравнени по следните показатели: пол, тегло, ръст и гестационен срок при раждането и неонаталните фактори – апаратна вентилация (АВ) и бронхопулмонална дисплазия (БПД). Феталният растеж на децата е определен въз основа на пола, теглото и гестационната възраст при раждане според новите растежни криви за недоносени деца на Fenton, 2013. ИУР на плода се дефинира като тегло при раждането под 10-ия персентил от средното за съответната гестационна седмица.

Използвани са вариационен и непараметричен анализ: one-way ANOVA и теста на Mann-Whitney. Статистическа значимост е отчитана при $p < 0.05$.

Резултати: Средната гестационна възраст в групата с БА е 28.5 ± 3.1 г.с. и е значително по-ниска от тази на децата с бронхиолит – 31.2 ± 3.4 г.с., ($p < 0.05$). Двете групи са съвместими по пол, фамилна предиспозиция към БА и към други атопични заболявания. Честотата на ИУР сред болните от БА е 5 (25%) и е сигнификантно по-висока, отколкото в групата с бронхиолит 1 (4.54%) при $p < 0.05$. Използването на АВ в неонаталния период е по-продължително при децата с БА – 15.92 ± 12.4 дни срещу 7.3 ± 12.2 дни в контролната група. Значимо по-висока е честотата на БПД в групата с БА – 15 (75%), в сравнение с 6 (27%) от децата с бронхиолит при $p < 0.001$.

Заключение: Преждевременното раждане и ИУР на плода са значими рискови фактори за развитие на БА в кърмаческата и детската възраст.

Ключови думи: бронхиална астма, интраутеринна ретардация, детска възраст

Importance Of Intrauterine Growth Retardation For Development Of Asthma In Childhood

Nelly Jekova¹, Gergana Petrova², Dimitrinka Miteva², Penka Perenovska², Snezhina Lazova²

¹ Department of Neonatology, University Maternity hospital „Majchin dom“, University of Sofia

² Department of Paediatrics, University hospital „Aleksandrovska“, Sofia

Abstract

An association between preterm birth and an increased risk for childhood asthma has been demonstrated but the importance of intrauterine growth retardation (IUGR) on asthma risk is unclear.

Aim of the study is to find out the importance of IUGR for development of bronchial asthma (BA) in childhood.

Design of the study: *It is a prospective population-based controlled study on 42 children of age from 5 months to 5 years, treated in the pediatric department, who were prematurely born. They were divided in two groups according to the clinical diagnosis:*

Group I – 22 children with bronchitis and group II – 20 patients with asthma.

Both groups were compared for gender, gestational age (GA) at birth, birth weight (BW), treatment with artificial ventilation (AV) in neonatal period and broncho-pulmonary dysplasia (BPD). Fetal growth was determined using the growth charts for premature infants (Fenton, 2013). IUGR is defined as a BW smaller than the 10th percentile of the mean BW appropriate for gestational week.

Results were analyzed by using a non-parametric one-way ANOVA and Mann-Whitney tests. Statistic significance was accepted when $p < 0.05$.

Results: *The mean gestational age of the infants with asthma was 28.5 ± 3.1 weeks and significantly lower than the mean age at birth of the control group – 31.2 ± 3.4 weeks ($p < 0.05$). Both groups were matched by gender and familial predisposition to asthma and to other atopic diseases. The percentage of small for gestational age infants (SGA/IUGR) was 5 (25%) in the asthma group. It was significantly higher than the incidence of SGA in the control group – 1 (4.54%), ($p < 0.05$). The duration of AV in neonatal period with the asthma patients was 15.92 ± 12.4 days versus 7.3 ± 12.2 days in the control group. The incidence of BPD was 15 (75%) in the asthma patients and it was significantly higher than in control group 6 (27%) ($p < 0.001$).*

Conclusion: *Premature birth and intrauterine growth retardation are important risk factors for asthma in the early childhood.*

Key words: *asthma, intrauterine growth retardation, childhood*

Увод

Периодът между концепцията и раждането се характеризира с бърз растеж, клетъчна хиперплазия и диференциация и функционално съзряване на органните системи. Тези процеси са много чувствителни на промените в интраутеринната среда. Действието на неблагоприятни стимули или вредни фактори върху плода в този критичен период на развитие има продължителни и пожизнени последствия. Значението на генетичния риск и факторите на околната среда се обсъждат все повече¹ като потенциална причина за нарастващата честота на бронхиалната астма (БА) в урбанизирания свят² и познанието за феталния растеж и неговия ефект върху здравето и развитието на заболяванията в по-късна възраст непрекъснато се увеличава. Има съобщения за повече от 100 гена, свързани с БА³, като едно от последните проучвания на целия човешки геном идентифицира шест гена в силна и последователна асоциация, независимо че заболяването често се влияе от взаимодействията между генетичния риск и околните фактори⁴. Хипотезата на Barker⁵, според която ретаргацията на феталния растеж може би отразява недостатъчно осигуряване на развиващия се организъм с енергия и може да доведе до повишена възприемчивост

към заболявания по-късно в живота, разкрива много доскоро неизвестни асоциации между интраутеринната хипотрофия и заболяванията на възрастния индивид.

Интраутеринната ретаргация (ИУР) на плода е патологично състояние, което е резултат на хронична фетална хипоксия и/или намалена трофика на плода. Тя засяга около 3–5% от всички бременности и най-често се среща през втората половина на бременността⁶, въпреки че може да се развие и в ранния гестационен период.

Бронхиалната астма е най-честото хронично заболяване на децата, с мултифакторна генеза, и нейната връзка с преждевременното раждане е добре известна. Остава неясно значението на ИУР на плода за развитие на БА в детската възраст.

Проучванията през последните десет години показват противоречиви резултати за наличие на асоциация между ИУР и БА^{7–9}.

Цел на нашето проучване е да установим значението на ИУР на плода за възникване на БА в кърмаческата и детската възраст.

Дизайн на проучването

Проведено е проспективно, контролирано проучване в Клиниката по педиатрия на УМ-БАЛ „Александровска“ в София през 2013 г.

Обект на нашето изследване са 42 недонесени деца на възраст от пет месеца до пет години, разделени според клиничната диагноза на две групи:

- I група – 22 деца с бронхиолит (контролна група)

- II група – 20 деца с БА (работна група).

В двете групи пациенти са изследвани следните показатели: пол, тегло и гестационен срок при раждането; апаратна вентилация в неонаталния период, бронхопулмонална дисплазия (БПД) и начин на хранене през първите 6 месеца. Освен това двете изследвани групи са съпоставени за наличие на фамилна предиспозиция към БА и към други атопични болести, в т.ч. алергичен риноконюнктивит, дерматит, екзема, уртикария.

Методи на изследване

- Анамнеза въз основа на неонаталната епикриза и анкета за фамилна обремененост и рискови фактори за БА

- Клинико-физикални методи и анамнеза за диагностика на БА и бронхиолит

- Определяне на ИУР въз основа на теглото, гестационната възраст и пола според растежните криви на Fenton за недоносени деца, ревизирани през 2013 г. (Fenton R Tanis, Kim H Jae. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatrics*. 2013;13:59).

ИУР на плода се дефинира, когато теглото при раждане е по-малко от 10-ия перцентил от средното за съответната гестационна седмица (г.с.), т.е. е малко за гестационната възраст (small for gestational age, SGA).

Статистически методи:

- Вариационен анализ за намиране на средните стойности и стандартните отклонения ($X \pm SD$) на изследваните показатели

- Определяне на значимостта на разликите между средните стойности чрез непараметричния анализ One-way ANOVA и теста на Mann Whitney.

Резултати

Средното тегло при раждане на децата с БА е 1132 ± 490.3 грама, докато в контролната група е 1586 ± 498.7 . Средната гестационна възраст на децата с БА е 28.5 ± 3.1 г.с. и 31.2 ± 3.4 г.с. в контролната група.

Показател	I група, контролна (n=22)	II група, БА (n=20)	Значимост на разликата (p)
Тегло (грама) при раждане	1586±498.7	1132±490.3	0.006
Гестационна възраст (г.с.)	31.2±3.4	28.5±3.1	0.014

Табл. 1. Средни стойности ($X \pm SD$) на теглото и гестационната възраст при раждане на изследваните групи

Сравнителният анализ на теглото и гестационната възраст при раждане показва значителни различия между двете изследвани групи (табл. 1).

Разпределението по пол на изследваните деца не се различава съществено между двете групи (табл. 2).

Анализът на интраутеринния растеж показва, че 5 (25%) от децата с БА са с малко тегло за гестационната възраст (SGA), докато в контролната група само 1 (4.5%) от пациентите е с ИУР. Резултатите от двата използвани анализа показват, че разликата е статистически значима при $p < 0.05$ (табл. 2).

Показател	I група, контролна (n=22)	II група, БА (n=20)	Значимост на разликата (p)
Пол			
жени	8 (36.3%)	7 (35%)	0.743
мъже	14 (63.7%)	13 (65%)	
ИУР			
SGA*	1 (4.5%)	5 (25%)	0.05
AGA	21 (95.5%)	15 (75%)	

Табл. 2. Разпределение по пол и интраутеринен растеж (ИУР)

*SGA – small for gestational age (малки за гестационната възраст)

*AGA – appropriate for gestational age (съответни на гестационната възраст)

По отношение на фамилната предиспозиция към бронхиална астма и хронична обструктивна болест (ХОББ) не установяваме различие между двете изследвани групи (табл. 3). Също така двете групи не се различават по честота на други алергични болести в семейството (табл. 3).

Показател	I група, контролна (n=22)	II група, БА (n=20)	Значимост на разликата (p)
Астма/ХОББ в семейството	3 (16.6%)	3 (15.5%)	0.85
Алергични болести в семейството	6 (27.2%)	6 (30%)	0.76

Табл. 3. Фамилна предиспозиция към БА и други алергични болести

Апаратна вентилация (АВ) е използвана при 18 (90%) от децата с БА в неонаталния период и при 14 (64%) – в контролната група, но не установяваме съществена разлика между двете групи ($p > 0.05$). Средната продължителност на АВ при децата с БА е 15.92 ± 12.4 дни, докато в контролната група е два пъти по-ниска: 7.3 ± 12.2 дни при $p = 0.07$ (табл. 4).

Честотата на БПД е значително по-висока сред пациентите с БА – 15 (75%), отколкото при децата с бронхиолит – 6 (27%), при $p < 0.001$ (табл. 4).

Показател	I група, контролна (n=22)	II група, БА (n=20)	Значимост на разликата (p)
АВ	14 (64%)	18 (90%)	0.296
АВ – дни	7.3 ± 12.2	15.92 ± 12.4	0.07
БПД	6 (27%)	15 (75%)	0.001

Табл. 4. Апаратна вентилация (АВ), продължителност на АВ и наличие на БПД в изследваните групи

Анализът на начина на хранене през първите шест месеца от живота показва, че 12 (54.5%) от децата в контролната група са кърмени, а в групата с БА само 1 (5%) дете е приемало майчина кърма. От друга страна, 18 (90%) от пациентите с БА са хранени само с адаптирано мляко след раждането, докато в контролната група те са 7 (31.8%) при $p = 0.011$. Смесено хранене (с кърма и адаптирано мляко) имат 3 (13.7%) от децата в контролната и 1 (5%) от групата с БА (табл. 5).

Начин на хранене	I група, контролна (n=22)	II група, БА (n=20)	Значимост на разликата (p)
Кърмене	12 (54.5%)	1 (5%)	0.011
Изкуствено	7 (31.8%)	18 (90%)	0.01
Смесено	3 (13.7%)	1 (5%)	0.01

Табл. 5. Начин на хранене в първите 6 месеца след раждането

Обсъждане и изводи

Известно е, че интраутеринната ретардация на плода е една от основните причини за преждевременно раждане. Поради това в нашето изследване сме включили само недоносени деца. Резултатите обаче показват, че гестационната възраст на децата с БА е значително по-ниска от тази на контролната група ($p = 0.014$). Средната гестационна възраст в групата с БА е 28.5 г.с., а в

контролната – 31.2 г.с. През този гестационен срок белият дроб се намира в сакуларен стадий на развитие, който обхваща от 28 до 35 г.с. В този стадий се формират торбовидните периферни въздушни пространства (сакули), които представляват бъдещите алвеоларни дуктуси и алвеоли, синтезата на сурфактант е изключително недостатъчна, т.е. налице е структурна и функционална белодробна незрялост²⁸.

По-ранното прекъсване на белодробното развитие при децата с БА е причина за по-тежката респираторна патология в неонаталния период и за необходимостта от по-продължителна апаратна вентилация, които обуславят значително по-високата честота на хроничната белодробна болест (табл. 4). Според нашите резултати БПД се среща значително по-често при децата с БА, отколкото у контролите (75 срещу 27%).

Редица проучвания намират взаимовръзка между ИУР и БПД¹⁰⁻¹². Хроничното белодробно увреждане на недоносените от своя страна е асоциирано с развитие на астма¹³⁻¹⁷, което обяснява потенциалния механизъм, по който ИУР и ниската гестационна възраст могат да увеличат риска от заболяването.

От друга страна, средното тегло при раждане на групата с БА е сигнификантно по-ниско от това на контролната ($p = 0.006$), което, от една страна, се дължи на по-ниската гестационна възраст, а от друга страна – на значително по-голямата честота на ИУР при тях. Според нашите резултати рестрикция на плода се открива при 25% от децата, развили БА, което е сигнификантно повече в сравнение с контролната група – 4.5%, $p < 0.05$. В едно голямо проспективно популационно проучване в САЩ се проследяват деца, родени в големите американски градове, на възраст от 1 до 3 години¹⁸. Децата с ниско тегло при раждането са имали по-висока честота на БА, отколкото тези с нормално тегло (34 срещу 18%).

Малко са популационните проучвания, в които се оценява връзката между гестационната възраст и теглото при раждането и БА в детска възраст, но повечето от тях показват добра корелационна зависимост между теглото^{19,20} и/или гестационния срок^{21,22} и БА или намалената белодробна функция²³⁻²⁵ през първите 6 години от живота.

В същото време има няколко проучвания, които не установяват съществена връзка между ниското тегло при раждане и БА⁷⁻⁹, а някои дори намират точно обратното: корелация между високото тегло (голямо за гестационния срок) при раждане и БА^{26, 27}.

Начинът на хранене през неонаталния и кърмаческия период има изключително важно значение за правилното развитие и наддаване на тегло на недоносените деца и особено на новородените с ИУР. Нашите резултати показват, че 90% от децата с БА са изкуствено хранени, докато в контролната група повече от половината (54.5%) са кърмени изцяло, а 13.7% – частично. Известно е, че майчината кърма осигурява физиологичен темп на растеж и развитие на новородените деца, докато храненето с формули води до по-бързо нарастване, особено при SGA-деца.

В литературата има много доказателства за това, че ИУР, последвана от бърз растеж и наддаване на тегло (т.нар. catch-up growth), предразполага към нарушения на дихателната функция, в т.ч. и към астма^{7, 24, 29-33}. Въпреки че рестрикцията на феталния растеж има независим ефект върху БА в детската възраст³³, бързото увеличаване на тегло и затлъстяването след раждането могат също да са каузално свързани със заболяването²⁹.

Според нашето проучване преждевременното раждане и ИУР на плода увеличават риска за развитие на БА. Въз основа на резултатите от това изследване обаче не можем да кажем дали тези два рисков фактори действат независимо. Според някои автори по-голям ефект има късият гестационен срок³⁴, а според други ИУР е независим предразполагащ фактор на заболяването. Проучванията върху феталното програмиране на предразположението към някои заболявания в по-късна възраст все повече обръщат внимание на парадигмата, че генната регулация извън ДНК веригата, а именно – епигенетичните модуляции, най-вероятно изграят ключова роля в етиологичната връзка между феталния растеж и бронхиалната астма³⁵⁻³⁷.

Литература

1. Gluckman PD, Hanson MA, Cooper C, Thornburg KL (2008) Effect of in utero and early-life conditions on adult health and disease. *N Engl J Med.* 359:61-73.
2. Asher MI, Montefort S, Bjorksten B, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic

rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC phases one and three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet.* 2006;368:733-43.

3. Los H, Postmus PE, Boomsma DI. Asthma genetics and intermediate phenotypes: a review from twin studies. *Twin Res.* 2001;4:81-93.
4. Moffatt MF, Gut IG, Demenais F, et al. A large-scale, consortium-based genomewide association study of asthma. *N Engl J Med.* 2010;363:1211-21.
5. Barker DJP. The developmental origin of adult disease. *J Am Coll Nutr.* 2004;23:588-95.
6. Heinonen S, Ryyanen M, Kirkinen P, Saarikoski S. Perinatal diagnostic evaluation of velamentous umbilical cord insertion: clinical, Doppler, and ultrasonic findings. *Obstet Gynecol.* 1996;87:112-7.
7. Edwards CA, Osman LM, Godden DJ, Campbell DM, Douglas JG. Relationship between birth weight and adult lung function: controlling for maternal factors. *Thorax.* 2003;58:1061-5.
8. Bernsen RM, de Jongste JC, Koes BW, Aardoom HA, van der Wouden JC. Perinatal characteristics and obstetric complications as risk factors for asthma, allergy and eczema at the age of 6 years. *Clin Exp Allergy.* 2005;35:1135-40.
9. Gessner BD, Chimonas MA. Asthma is associated with preterm birth but not with small for gestational age status among a population-based cohort of Medicaid-enrolled children < 10 years of age. *Thorax.* 2007;62:231-6.
10. Lal M K, Manktelow B N, Draper E S. et al Chronic lung disease of prematurity and intrauterine growth retardation: a population based study. *Pediatrics.* 2003;111:483-487.
11. Regev R H, Lusky A, Dolfin T., et al Excess mortality and morbidity among small-for-gestational age premature infants: a population based study. *J Pediatr.* 2003;143:186-191.
12. Zaw W, Gagnon R, da Silva O. The risks of adverse neonatal outcome among preterm small for gestational age infants according to neonatal versus fetal growth standards. *Pediatrics.* 2003;111:1430-1431.
13. Koumbourlis A C, Motoyama E K, Mutich R L. et al Longitudinal follow up of lung function from childhood to adolescence in prematurely born patients with neonatal chronic lung disease. *Pediatr Pulmonol.* 1996;21:28-34.
14. Northway W H, Jr, Moss R B, Carlisle K B. et al Late pulmonary sequelae of bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med.* 1990;323:1793-1799.
15. Halvorsen T, Skadberg B T, Eide G E. et al Pulmonary outcome in adolescents of extreme preterm birth: a regional cohort study. *Acta Paediatr* 2004;93:1294-1300.
16. Cano A, Payo F. Lung function and airway responsiveness in children and adolescents after hyaline membrane disease: a matched cohort study. *Eur Respir J.* 1997;10:880-885.
17. Korhonen P, Laitinen J, Hyodymaa E. et al Respiratory outcome in school-aged, very-low-birth weight children in the surfactant era. *Acta Paediatr.* 2004;93:316-321.
18. Nepomnyaschy L, Reichman NE. Low birthweight and asthma among young urban children. *Am J Public Health.* 2006;96:1604-10.
19. Brooks AM, Byrd RS, Weitzman M, Auinger P, McBride J. Impact of low birth weight on early childhood asthma in the United States. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2001;155:401-6.
20. Caudri D, Wijga A, Gehring U, et al. Respiratory symptoms in the first 7 years of life and birth weight at term: the PIA-Ma Birth Cohort. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175:1078-85.
21. Metsala J, Kilkkinen A, Kaila M, et al. Perinatal factors and the risk of asthma in childhood—a population-based register study in Finland. *Am J Epidemiol.* 2008;168:170-8.

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.