

АНАЛІТИЧНІ ОГЛЯДИ

УДК: 616.24-008.4-036.8-053.32

DOI: 10.24061/2413-4260. XV.1.55.2025.22

ВІДДАЛЕНІ РЕСПІРАТОРНІ НАСЛІДКИ
ПЕРЕДЧАСНОГО НАРОДЖЕННЯ*Д. О. Добрянський, А. О. Меньшикова*Львівський національний медичний університет імені
Данила Галицького, МОЗ України
(м. Львів, Україна)

Резюме

Не лише діти, а і дорослі люди, які народились передчасно, протягом життя страждають від респіраторних захворювань на тлі порушення структури та функції легень, які з часом можуть погіршуватися. Сучасні дані вказують на те, що мова може йти про специфічне хронічне захворювання легень, пов'язане з передчасним народженням, наявність якого може істотно підвищувати ризик хронічного обструктивного захворювання легень в дорослому віці. Нагально потрібні не лише визначення та класифікація цієї патології, а і дослідження механізмів його виникнення та перебігу. Стає все більш очевидним, що не тільки генетичні, пренатальні та неонатальні чинники підвищують ризик порушення функції легень у популяції передчасно народжених пацієнтів, а що численні впливи у дитинстві, як-от сповільнений ріст, алергічна сенсibiliзація, респіраторні інфекції, хронічні запалення й оксидантний стрес, а також куріння та забруднення повітря можуть відігравати більшу роль, ніж уважалось раніше. З огляду на складну та багатфакторну природу хронічного захворювання легень, пов'язаного з передчасним народженням, для визначення прогностичних чинників і розробки стратегій ефективної профілактики необхідні нові підходи і проспективні клінічні дослідження з відповідною потужністю.

Ключові слова: передчасне народження; респіраторні наслідки; бронхолегенева дисплазія; чинники ризику; функція легень; профілактика.

Вступ

У 2020 році у світі народилися передчасно (до завершення 37 тиж. вагітності) близько 13 млн немовлят. Понад 80% з них були помірно або незначно недоношеними (32-36 тиж.), а приблизно 15% передчасних пологів відбулися при терміні вагітності менше 32 тиж. [1]. Порівняно із 2010 р. частка передчасного народжених дітей у світі у 2020 р. незначно зросла від 9,8% до 9,9% [1].

Завдяки удосконаленню перинатальної допомоги значно більше передчасно народжених немовлят зараз виживають до первинної виписки з лікарні, ніж у попередні десятиліття. За умови належної акушерської практики та забезпечення сучасної інтенсивної терапії навіть серед дітей, які народились надзвичайно недоношеними (з терміном гестації (ТГ) < 28 тиж.) і відповідно мають найвищий перинатальний ризик, рівень виживання у розвинених країнах на сьогодні наближається до 90% [2,3]. Однак, незважаючи на ці досягнення, передчасне народження залишається першою за поширеністю причиною неонатальної смертності [4] та провідною причиною смерті дітей до досягнення п'ятирічного віку (дитячої смертності) у світі [5]. Передчасно народжені немовлята, які вижили, мають також значно вищий ризик віддалених несприятливих медико-соціальних наслідків порівняно з доношеними дітьми [1]. Вагомим є й економічний тягар для систем охорони здоров'я, пов'язаний з наданням тривалої медико-соціальної допомоги цій категорії пацієнтів. Так, сучасні загальні видатки на медичну допомогу надзвичайно недоношеній людині протягом життя у розвинених країнах перевищують 0,5 млн доларів США, причому близько 70% цієї суми припадають на період після першого року життя [6].

Люди, які народилися передчасно, значно частіше, ніж доношені однолітки, хворіють протягом життя, включаючи патологію центральної нервової і серцево-легеневої систем, а також метаболічні проблеми. Відповідно смертність в дитинстві та молодому дорослому віці обернено пропорційна гестаційному віку на момент народження [7].

Останніми роками з'являється все більше свідчень того, що передчасно народжені діти складають особливу групу ризику щодо захворювань дихальної системи, і це може істотно впливати на їхнє подальше життя. Мова йде не лише про нові наукові дані та зміну традиційних уявлень, – йдеться про нові практичні виклики, які очікують медичну спільноту вже в осяжному майбутньому. Від початку застосування сурфактантної терапії, яка істотно покращила виживання передчасно народжених немовлят, у світі народились понад 500 млн недоношених дітей, найстаршим з яких зараз близько 30 років. Нові дані вказують на те, що суттєво вища респіраторна захворюваність у таких пацієнтів зберігається упродовж життя. Притаманні їм аномальний розвиток легень, знижена пікова експіраторна функція і прискорене її погіршення підвищують ризик виникнення хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) навіть за відсутності клінічних ознак захворювання. Таким чином, передчасні пологи отримують все більше визнання як важливий чинник раннього походження захворювань легень у дорослих [8,9].

Найважливіші чинники ризику довгострокової захворюваності легень.

Більшість досліджень, спрямованих на розуміння віддалених респіраторних наслідків передчасних поло-

гів, донедавна фокусувались на бронхолегеневій дисплазії (БЛД). Це хронічне захворювання є основним респіраторним ускладненням у передчасно народжених дітей в сучасних відділеннях інтенсивної терапії новонароджених (ВІТН). Воно було вперше описано понад 55 років тому у немовлят із середніми гестаційним віком 34 тиж. і масою тіла при народженні 2234 г, які потребували високих концентрацій кисню і тривалої штучної вентиляції легень (ШВЛ) [10]. Рентгенологічно і патоморфологічно у них виявляли фіброз та емфізематозні зміни у легенях. Епідеміологія та патологія БЛД з того часу значно змінилися, і зараз це захворювання переважно діагностують у надзвичайно недоношених немовлят з масою тіла при народженні менше 1000 г, в легенях яких частіше знаходять великі та спрощені альвеоли, менш значні ураження епітелію дихальних шляхів і судин, а також менш явні фіброзні зміни [11]. Ця еволюція була пов'язана з удосконаленнями клінічної практики, які відбулись протягом останніх десятиліть, включаючи регіоналізацію перинатальної допомоги, широке використання антенатальної стероїдопрофілактики, сурфактантної терапії, неінвазивної дихальної підтримки, а також покращення техніки та методів ШВЛ. Усе це забезпечило істотне збільшення показників виживання найменших передчасно народжених немовлят в останні декади [3].

Сучасний клінічний діагноз БЛД є ретроспективним і визначається ступенем дихальної підтримки/кисневої терапії, потрібних передчасно народженій дитині під час первинної госпіталізації. Протягом останніх двох десятиліть для діагностики БЛД та визначення її тяжкості використовували потребу у додатковому кисні щонайменше 28 днів після народження та необхідність застосовувати додатковий кисень і/або дихальну підтримку в постменструальному віці (ПМВ) 36 тиж. [12]. Сучасні визначення та класифікації БЛД передбачають безпосереднє оцінювання респіраторного статусу пацієнтів у ПМВ 36 тиж з використанням додаткових даних, однак, уникаючи необхідності враховувати попередні дні кисневої терапії [13, 14]. Водночас, окреслені підходи до визначення та класифікації тяжкості захворювання означають, що БЛД є діагнозом, який встановлюють в перші місяці життя та використовують для виявлення немовлят з особливо тяжким клінічним перебігом захворювання протягом кількох тижнів і місяців після народження. Отже, наявність БЛД слід розглядати як чинник ризику щодо довгострокових проблем з легенями, враховуючи, однак, що інші фактори, які можуть діяти в ранньому дитинстві, як-от алергічна сенсibiliзація [15], інфекції нижніх дихальних шляхів [16], куріння матері під час вагітності, пасивний вплив диму та забруднення повітря в дитинстві [17] впливають на розвиток і формування функції, а також на перебіг і тяжкість захворювань легень протягом усього життя, незалежно від ТГ [18].

Діти, які народилися передчасно, ймовірно, мають підвищену чутливість до зазначених вище впливів в ранньому віці. Однак, додаткове порушення траєкторії формування функції легень у них також можуть визначати менший гестаційний вік, чоловіча стать, наявність внутрішньоутробної затримки розвитку і/або хоріоамні-

оніту, можливість лікування за допомогою сурфактанту, а також тип і/або тривалість дихальної підтримки під час первинної госпіталізації [19].

Діагноз БЛД досі часто використовують для позначення складного захворювання легень через десятиліття після того, як дитина залишила ВІТН, здебільшого ігноруючи інші чинники ризику. Водночас, ми поки ще точно не знаємо, наскільки наявність БЛД незалежно прогнозує показники функції легень в шкільному віці та пізніше [18]. Важливо, що чимало передчасно народжених людей, які не хворіли на БЛД, особливо тих, хто народились при ТГ 32-36 тиж, все частіше складають групу ризику щодо розвитку захворювання легень в майбутньому [20].

Згідно з висновком експертів на сьогодні нагально потрібна номенклатура, включно із статистичною, яка б адекватно описувала специфічне захворювання легень у передчасно народжених людей протягом усього їхнього життя незалежно від наявності БЛД [18]. Термінологічно це може бути «захворювання легень, пов'язане з передчасним народженням» [18,21,22]. Сучасне розуміння механізмів, що лежать в основі цього захворювання, є неповним. Зокрема, невідомо, чи воно є наслідком попередніх структурних ушкоджень або ж навпаки переважно пов'язано з триваючим активним (запальним) процесом у дихальних шляхах, який клінічно виявляється бронхоспазмом [18].

Траєкторії функції легень упродовж життя людини.

Функція легень, визначена за форсованим об'ємом видихуваного повітря за одну секунду (FOV_1), змінюється протягом життя відповідно до певної траєкторії. Цей показник збільшується в дитинстві та підлітковому віці, досягаючи максимуму приблизно у 23-25 років, після чого відбувається його фізіологічне вікове зниження [23]. Зменшення швидкості потоку повітря на видиху, пов'язане з віком, залишається непомітним для більшості людей. Однак траєкторія експіраторної функції легень є індивідуальною та залежить від численних факторів, включаючи генетичні особливості, дію антенатальних і ранніх постнатальних чинників ризику, а також забруднення повітря (зокрема, вплив тютюнового диму) [24]. На підставі сучасного розуміння вікових змін у функціонуванні легень і чинників, які на це впливають, можна передбачити, що у передчасно народжених людей нормальна траєкторія функції легень буде порушеною внаслідок дії потенційних чинників ризику в різні вікові періоди та в унікальних індивідуальних поєднаннях (рис. 1) [18]. Водночас, це питання залишається недостатньо вивченим, оскільки пацієнти у перших великих когортах, які перебували і продовжують перебувати під медичним спостереженням, лише зараз досягають середнього дорослого віку. Це насамперед стосується надзвичайно недоношених дітей, рівень виживання яких істотно зріс після початку застосування сурфактанту [25]. Крім того, більшість доказів, які існують сьогодні, отримані в поперечних, а не проспективних дослідженнях; а доступні дані переважно характеризують пацієнтів, яким в перші місяці життя був встановлений діагноз БЛД.

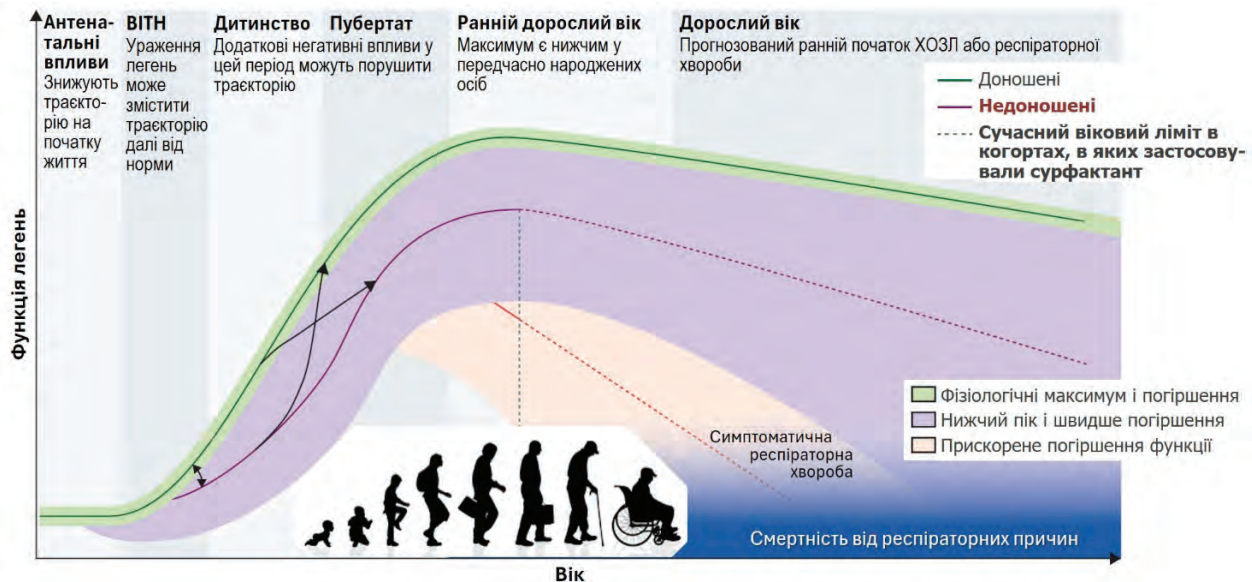


Рисунок 1. Потенційні траєкторії і порушення функції легень протягом життя за Simpson та співавт. [18].

Примітка. ВІТН – відділення інтенсивної терапії новонароджених.

Респіраторні наслідки передчасного народження в дитинстві та підлітковому віці.

Після первинної виписки з лікарні у багатьох передчасно народжених дітей виявляють стійкі респіраторні симптоми. Передчасне народження підвищує ризик респіраторних ускладнень і в короткостроковій, і в довгостроковій перспективі [26]. Так, протягом перших двох років життя повторної госпіталізації потребують приблизно 50% дітей з БЛД [27]. У шкільному віці передчасно народжені діти мають у 5 разів вищий ризик виникнення нападів бронхообструкції, ніж їхні доношені однолітки [28], а респіраторні симптоми у них переважно виявляють незалежно від діагнозу БЛД [29]. Крім того, у недоношених дітей частіше виникають респіраторні симптоми, спричинені фізичним навантаженням, діагностується бронхіальна астма, а також їм удвічі частіше, ніж доношеним ровесникам, призначають інгаляційні ліки, включаючи інгаляційні кортикостероїди [30].

У надзвичайно недоношених дітей поширеність респіраторних симптомів, кількість госпіталізацій та частота використання ліків можуть зменшуватись у віці від 2 до 6 років, хоча Simpson та співавт. показали, що у немовлят, народжених з ТГ < 32 тиж, частота нападів бронхообструкції, кашлю та використання ліків від астми може залишатися незмінною в ранньому та середньому дитинстві [31].

Тягар респіраторних захворювань, ймовірно, зберігається і в пізнішому віці. Так, у підлітків із численної когорти пізніх недоношених дітей у Швеції встановлено більшу кількість бронхообструкцій, ніж у доношених однолітків [32].

Перехресні дослідження функції легень у дітей та підлітків, які народились передчасно, засвідчили персистенцію захворювання легень, яке характеризувалось обструктивними розладами зі зниженням FOV_1 , співвідношення FOV_1 до форсованої життєвої ємності легень (ФЖЄЛ) і форсованого видиху (25-75% ФЖЄЛ). У 2013 р. були опубліковані результати першого мета-аналізу

досліджень, які порівнювали функцію легень передчасно народжених пацієнтів у віці 5-23 років з відповідними показниками доношених однолітків [33]. Було показано, що експіраторна функція легень вірогідно порушена не лише у дітей, підлітків і молодих дорослих, які хворіли на БЛД, а й у передчасно народжених осіб без цього діагнозу. Через майже 10 років автори повторили систематичний огляд і мета-аналіз, додавши до нього сучасні дослідження й отримавши фактично той самий результат [34]. Так, у дітей з БЛД відмінність FOV_1 від контрольних показників становила 15,9% ($p < 0,001$), а для дітей без БЛД така відмінність залишалась на рівні приблизно 6% ($p < 0,001$). Було також показано, що довгострокова функція легень залежить від регіональних особливостей неонатологічної практики з найкращим результатом у Скандинавських країнах, проміжним – в інших країнах Євросоюзу й Австралії і найгіршим – у Північній Америці [34]. Дефіцит FOV_1 у передчасно народжених дітей і підлітків був постійним у всіх вікових групах, вказуючи на його можливу стабілізацію в дитинстві, без відносного погіршення функції легень у пізніші вікові періоди. Проте додатковий мета-аналіз результатів досліджень, включених у згаданий систематичний огляд, таки продемонстрував зниження співвідношення $FOV_1/ФЖЄЛ$ зі збільшенням віку обстежених, а отже погіршення функції легень з віком [35].

Обмежені дані, отримані у кількох проспективних когортних дослідженнях, свідчать, що значно недоношених дітей може характеризувати прогресуюча обструкція дихальних шляхів зі зниженням співвідношення $FOV_1/ФЖЄЛ$, уповільненою динамікою росту легень (зниженими темпами збільшення FOV_1) або обома цими змінами протягом усієї фази зростання функції легень на відповідній траєкторії. У проспективній когорті австралійських дітей, які народились з ТГ ≤ 32 тиж. після початку застосування сурфактанту [31], результати спірометрії (FOV_1 , $FOV_1/ФЖЄЛ$ і $FOV_{25-75\%}$) у віці від 4 до 12 років погіршувались щороку щонайменше

на $-0,1$ Z-коефіцієнта, відхиляючись від нормальної траєкторії доношених однолітків. В іншій австралійській когорті передчасно народжених дітей з гестаційним віком < 28 тиж або масою тіла при народженні < 1000 г (40% з яких отримали сурфактант) порушення експіраторної функції легень у віці від 8 до 18 років прогресували із середньою відмінністю співвідношень $\text{FOV}_1/\text{ФЖСЛ}$ протягом цього періоду у $-0,27$ (95% довірчий інтервал [ДІ]: від $-0,54$ до $-0,01$) [36], проте без подальшого погіршення до досягнення 25 років [37]. Натомість, результати нещодавнього проспективного когортного дослідження в Норвегії продемонстрували, що траєкторії функції легень надзвичайно недоношених дітей в дитинстві та підлітковому віці залишалися паралельними траєкторіям доношених дітей, хоча й на значно нижчому рівні [38]. Дані щодо прогресуючої обструкції дихальних шляхів в дитячому та підлітковому віці були також отримані в американській [39] та шведській [40] когортах передчасно народжених дітей.

У цих проспективних дослідженнях більші відхилення від нормальної траєкторії вікової функції легень були пов'язані з меншим ТГ, тривалішою механічною вентиляцією легень і/або кисневою терапією у ВІГН, наявністю БЛД, потовщенням бронхіальних стінок за даними комп'ютерної томографії, пасивним або активним курінням, а також наявністю астми у матері [31,36-40].

Порушення експіраторної функції легень спостерігаються не лише у найбільш незрілих дітей, а й у помірно або пізніх недоношених пацієнтів. Хоча історично вважалося, що такі діти фізіологічно майже не відрізняються від доношених однолітків, сучасні дані свідчать, що передчасні пологи у терміні 32-36 тиж пов'язані з погіршенням експіраторної функції легень, збільшенням кардіометаболічного ризику і порушеннями неврологічного розвитку в дитинстві та підлітковому віці [18,20].

Респіраторні наслідки передчасного народження в молодому дорослому віці

У більшості передчасно народжених підлітків, які мали респіраторні симптоми в дитинстві, в динаміці спостерігаються клінічне покращення і нормальне життя. Однак, візуальні дослідження засвідчили, що для цих пацієнтів характерні стійкі зміни структури легень зі збереженням емфізематозних ділянок й інтерстиційних затемнень, потовщенням бронхіальних стінок і мозаїчною гетерогенністю легеневої паренхіми [41]. Отже, не дивно, що у частини пацієнтів можуть утримуватись астмоподібні симптоми з потребою застосування відповідних ліків. Типовою також є знижена резистентність до фізичних навантажень. Щонайменше до 18 років зберігається ризик повторних госпіталізацій. У дорослих, які перенесли «стару» БЛД, може виявлятися вища, ніж у доношених однолітків, частота респіраторних симптомів і використання ліків від астми [42].

Більшість передчасно народжених людей не досягають рівня очікуваних максимальних показників експіраторної функції легень у здорових дорослих. Мета-аналіз індивідуальних даних учасників 11 досліджень, народжених з ТГ < 32 тиж. або масою тіла < 1500 г, порівняно з контрольними показниками доношених однолітків, які народились з нормальною масою тіла (> 2499 г), у се-

редньому віці 21 рік виявив достовірне зниження Z-коефіцієнтів для FOV_1 у передчасно народжених пацієнтів (середня відмінність: $-0,78$; 95% ДІ: від $-0,96$ до $-0,61$) [43]. Крім того, 24% передчасно народжених людей мали значення FOV_1 , які були нижче п'ятої перцентилі, порівняно з лише 7% таких показників у контрольній групі (співвідношення шансів: 4,16; 95% ДІ: 2,99-5,78). Водночас, у передчасно народжених дорослих із БЛД в анамнезі спірометричні показники були найгіршими. Більшість пацієнтів у цих дослідженнях народились до 1990 р., і лише 15% з них отримали екзогенний сурфактант.

Дослідження у дорослих, які народилися передчасно в 90-ті роки, коли терапія сурфактантом стала клінічно доступною, продемонстрували виразніші результати. Було встановлено ще більші відмінності показників FOV_1 між контрольними та передчасно народженими пацієнтами, які була більш незрілими (у разі ТГ < 28 тиж або маси тіла при народженні < 1000 г відмінність Z-коефіцієнтів становила $-0,97$; 95% ДІ: від $-1,23$ до $-0,71$) [44], а для дорослих, які народились з ТГ < 26 тиж, відмінність була ще більшою: $-1,31$; 95% ДІ: від $-1,61$ до $-0,98$ [45]). У цих дослідженнях середні відмінності Z-коефіцієнтів для FOV_1 залежно від наявності БЛД були приблизно однаковими ($-0,66$ [44] і $-0,85$ [45]) і відповідали показникам у згаданому вище мета-аналізі [43]. Отже, незалежно від визначення, яке використовувалось, діагноз БЛД залишався важливим раннім маркером порушення експіраторної функції легень в ранньому дорослому віці.

Водночас, важливо відзначити, що в передчасно народжених дорослих без БЛД в анамнезі у цих дослідженнях також виявлялись порушення експіраторної функції легень зі зниженням Z-коефіцієнтів для FOV_1 у межах від $-0,5$ до $-1,05$ [44,45]. Існують також докази порушення відповідних спірометричних показників в молодих дорослих людей, які народились передчасно з ТГ 32-36 тиж. [20].

Лише кілька досліджень вивчали чинники ризику порушення експіраторної функції легень в передчасно народжених молодих дорослих. Одне з них продемонструвало, що госпіталізація в ранньому дитинстві з приводу тяжких гострих респіраторних інфекцій була пов'язана з нижчою піковою експіраторною функцією легень (середня відмінність Z-коефіцієнтів для $\text{FOV}_1/\text{ФЖСЛ}$: $-0,61$; 95% ДІ: від $-1,02$ до $-0,21$) і, знову таки, це зниження було найбільшим у тих, хто мав БЛД в анамнезі (відмінність Z-коефіцієнтів: $-0,74$; 95% ДІ: від $-1,24$ до $-0,24$) [46].

Якщо подивитись на наявні дані в динаміці років, експіраторна функція передчасно народжених дітей і дорослих без БЛД у 2020 р. була незначно кращою порівняно із 70-ми роками минулого століття, однак стало гіршою порівняно з показниками доношених однолітків (рис. 2А). Водночас, зусилля неонатологів останніми роками таки змінили на краще ситуацію у пацієнтів зі встановленим діагнозом БЛД (рис. 2В). Якщо ж оцінювати динаміку функції легень з віком пацієнтів, то у дітей і дорослих без БЛД вона не покращувалась та залишалась гіршою, ніж у доношених (рис. 2Б); тоді як за наявності БЛД спостерігалось явне погіршення з віком (рис. 2Г) [34].

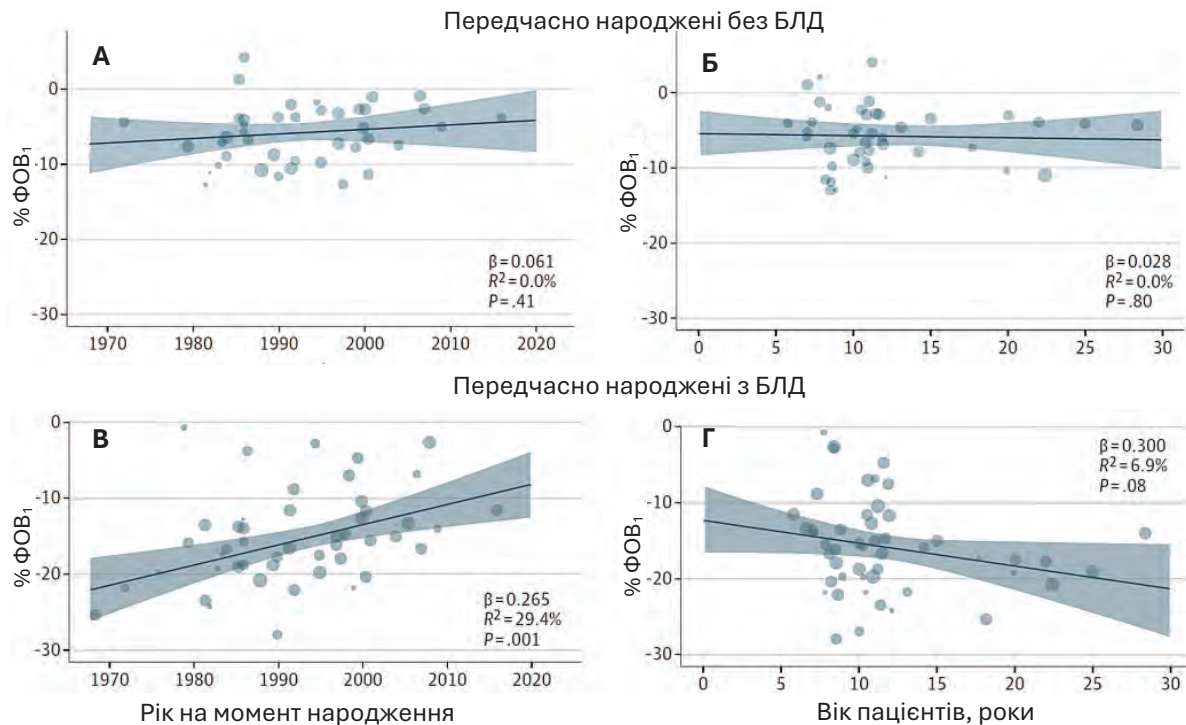


Рисунок 2. Відмінності у прогнозованому % ФОВ1 відповідно до року народження та віку пацієнтів [34].

Примітка. ФОВ1 – форсований об'єм видиху за 1 секунду.

Респіраторні наслідки передчасного народження в середньому дорослому віці.

На сьогодні все ще недостатньо достовірної інформації про динаміку функції легень у дорослих людей, які народилися передчасно, після досягнення віку 20 років [18]. Однак значне зменшення пікових спірометричних показників до досягнення цього віку [43] і ранній початок майже незворотної обструкції дихальних шляхів стали підґрунтям для гіпотези, згідно з якою ХОЗЛ може бути наслідком передчасного народження у частини цих молодих людей [8,9,23,47]. Дійсно, нещодавно комісія *Lancet* із ХОЗЛ визначила підтип захворювання, який походить з раннього періоду життя людини і насамперед пов'язаний з передчасним народженням [9]. Щоби детальніше дослідити цей важливий зв'язок, потрібні проспективні дослідження із залученням передчасно народжених людей, старших 40 років.

На сьогодні лише декілька таких досліджень оцінювали функцію легень в передчасно народжених дорослих віком понад 20 років. Деякі з них повідомили про динаміку експіраторної функції легень відповідно до нормальної траєкторії тільки з нижчими показниками [38,48], тоді як інші виявили погіршення функції порівняно з доношеними однолітками [45, 49].

Нові дані свідчать, що у дорослих, які народились при ТГ 32-34 тиж., спостерігається прискорене погіршення експіраторної функції легень протягом п'ятого та шостого десятиліть життя із щорічним середнім зниженням ФОВ₁ на 8,4 мл (95% ДІ від -24,0 до 7,8) та ФОВ₁/ФЖЄЛ – на -0,21 (95% ДІ від -0,50 до 0,08) порівняно з доношеними однолітками [50].

Існує недостатньо даних, які характеризують особливості функції легень в популяції передчасно народ-

жених людей на додаток до спірометричних показників. Виконані дослідження продемонстрували тенденції до зниження дифузійної здатності легень [51], порушеної механіки периферичної дихальної системи й емфізематозних змін [52], причому найбільш явні відхилення від норми виявлялись в пацієнтів з найменшим ТГ [43]. Візуальні дослідження з використанням комп'ютерної томографії з високою роздільною здатністю засвідчили наявність структурних ушкоджень, хоча їх ступінь суттєво відрізнявся та насамперед залежав від застосування сурфактантної терапії [53]. Лінійні та трикутні субплевральні затемнення, ділянки зниженої щільності паренхіми та потовщення бронхіальних стінок найчастіше виявляли в передчасно народжених дітей, тоді як у дорослих домінували емфізематозні зміни [54]. Водночас, серійні комп'ютерні томографічні дослідження легень у передчасно народжених дітей і дорослих не проводились, а тому особливості динаміки зазначених змін протягом життя здебільшого залишаються невідомими [18].

Отже, захворювання легень, пов'язане з передчасним народженням, є найбільш ранньою формою зі всіх хронічних респіраторних захворювань з явними довгостроковими наслідками для здоров'я великої та зростаючої популяції людей. Виконані дослідження засвідчили, що дорослі, які народилися передчасно, мають суттєво гірші спірометричні показники у віці близько 20 років, коли експіраторна функція легень переважно досягає максимуму. Більшість з них при цьому не мають скарг і клінічних симптомів. Навіть з нормальними темпами фізіологічного погіршення цієї функції протягом наступних років, вони, ймовірно, приречені на вищу хронічну респіраторну захворюваність в подальшому житті порівняно з доношеними однолітками. Передчасне народження й інші чинники ризику протягом

наступних десятиліть замінять тютюнокуріння як головну причину ХОЗЛ [9]. Поки що перші такі пацієнти минули відмітку 50 років, маючи утричі вищі шанси розвитку ХОЗЛ. Сотні тисяч йдуть за ними, не перебуваючи під медичним наглядом і, як правило, не контролюючи функцію легень.

Необхідність довгострокового спостереження за людьми, народженими передчасно, все більше визнається та відображається в нових клінічних настановах, які не лише містять бажані рекомендації для клініцистів, але і висвітлюють недостатньо вивчені питання, які потребують негайної уваги. Для розробки більш обґрунтованих рекомендацій щодо оптимального використання різних методів діагностики, моніторингу та лікування необхідні подальші проспективні дослідження із залученням дітей, підлітків і дорослих, які народились передчасно. Основна мета – ідентифікувати підгрупи пацієнтів (наприклад, з легеневою гіпертензією), які можуть отримати користь від застосування цільових терапевтичних утручань.

Знання механізмів, що лежать в основі порушень альвеолярного та мікросудинного розвитку, виникнення БЛД, відновлення й особливостей функції легень протягом першого року життя, в дитинстві та підлітковому віці, включаючи роль генетичних й епігенетичних факторів, а також мікробіому, може допомогти визначити діагностичні, про-

гностичні та терапевтичні біомаркери, а також відкрити нові шляхи для ефективних лікування та профілактики захворювання легень, пов'язаного з передчасним народженням.

Враховуючи численні чинники, які впливають на розвиток хронічних легеневих захворювань у різні періоди життя, відповідь на запитання про те, як ми можемо запобігти їм, є складнішою, ніж здавалося раніше. Цілоком імовірно, комплексний підхід, який включатиме профілактику передчасних пологів і БЛД, пошук біомаркерів для раннього виявлення астми та ХОЗЛ і використання цілеспрямованої індивідуалізованої терапії, кампанії проти куріння, а також ефективний контроль ранніх вірусних респіраторних інфекцій та потенційної імуномодуляції можуть бути корисними [24]. Це вимагатиме об'єднання зусиль експертів із різних галузей (неонатологи, педіатри, лікарі-пульмонологи, лікарі загальної практики тощо), які працюватимуть разом над розробкою майбутніх профілактичних і лікувальних стратегій. На сьогодні немає сумнівів, що дослідження респіраторної патології дітей раннього віку є вирішальними для забезпечення майбутнього здорового респіраторного старіння.

Конфлікт інтересів. Автори не мають конфлікту інтересів, пов'язаного з цією публікацією.

Література:

1. Ohuma EO, Moller AB, Bradley E, Chakwera S, Hussain-Alkhatib L, Lewin A, et al. National, regional, and global estimates of preterm birth in 2020, with trends from 2010: a systematic analysis. *Lancet*. 2023;402(10409):1261-71. DOI: [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00878-4](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00878-4) PMID: 37805217.
2. Stensvold HJ, Klingenberg C, Stoen R, Moster D, Braekke K, Guthe HJ, et al. Neonatal Morbidity and 1-Year Survival of Extremely Preterm Infants. *Pediatrics*. 2017;139(3):e20161821. DOI: <http://doi.org/10.1542/peds.2016-1821> PMID: 28228499.
3. Bell EF, Hintz SR, Hansen NI, Bann CM, Wyckoff MH, DeMauro SB, et al. Mortality, In-Hospital Morbidity, Care Practices, and 2-Year Outcomes for Extremely Preterm Infants in the US, 2013-2018. *JAMA*. 2022;327(3):248-63. DOI: <http://doi.org/10.1001/jama.2021.23580> PMID: 35040888; PMCID: PMC8767441.
4. Hug L, Alexander M, You D, Alkema L; UN Inter-agency Group for Child Mortality Estimation. National, regional, and global levels and trends in neonatal mortality between 1990 and 2017, with scenario-based projections to 2030: a systematic analysis. *Lancet Glob Health*. 2019;7(6):e710-20. DOI: [http://doi.org/10.1016/S2214-109X\(19\)30163-9](http://doi.org/10.1016/S2214-109X(19)30163-9) PMID: 31097275; PMCID: PMC6527519.
5. United Nations Inter-Agency Group for Child Mortality Estimation (UNIGME). Levels & trends in child mortality: Report 2023, estimates developed by the United Nations Inter-Agency Group for Child Mortality Estimation, United Nations Children's Fund. New York, 2024. Available from: <https://childmortality.org/wp-content/uploads/2024/03/UNIGME-2023-Child-Mortality-Report.pdf>
6. van Katwyk S, Augustine S, Thébaud B, Thavorn K. Lifetime patient outcomes and healthcare utilization for Bronchopulmonary dysplasia (BPD) and extreme preterm infants: a microsimulation study. *BMC Pediatr*. 2020;20(1):136. DOI: <http://doi.org/10.1186/s12887-020-02037-5> PMID: 32213174; PMCID: PMC7093972.
7. Crump C, Sundquist J, Winkleby MA, Sundquist K. Gestational age at birth and mortality from infancy into mid-adulthood: a national cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2019;3(6):408-17. DOI: [http://doi.org/10.1016/S2352-4642\(19\)30108-7](http://doi.org/10.1016/S2352-4642(19)30108-7) PMID: 30956154; PMCID: PMC6691360.
8. Martinez FD. Early-Life Origins of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med*. 2016;375(9):871-8. DOI: <http://doi.org/10.1056/NEJMr1603287> PMID: 27579637.
9. Stolz D, Mkorombindo T, Schumann DM, Agusti A, Ash SY, Bafadhel M, et al. Towards the elimination of chronic obstructive pulmonary disease: a Lancet Commission. *Lancet*. 2022;400(10356):921-72. DOI: [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01273-9](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01273-9) PMID: 36075255; PMCID: PMC11260396.
10. Northway WH Jr, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med*. 1967;276(7):357-68. DOI: <http://doi.org/10.1056/NEJM196702162760701> PMID: 5334613.
11. Coalson JJ. Pathology of new bronchopulmonary dysplasia. *Semin Neonatol*. 2003;8(1):73-81. DOI: [http://doi.org/10.1016/s1084-2756\(02\)00193-8](http://doi.org/10.1016/s1084-2756(02)00193-8) PMID: 12667832.
12. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:1723-9. DOI: <http://doi.org/10.1164/ajrcm.163.7.2011060>
13. Higgins RD, Jobe AH, Koso-Thomas M, Bancalari E, Viscardi RM, Hartert TV, et al. Bronchopulmonary Dysplasia: Executive Summary of a Workshop. *J Pediatr*. 2018;197:300-8. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.01.043> PMID: 29551318; PMCID: PMC5970962.
14. Jensen EA, Dysart K, Gantz MG, McDonald S, Bamat NA, Keszler M, Kirpalani H, Laughon MM, Poindexter BB, Duncan AF, Yoder BA, Eichenwald EC, DeMauro SB. The Diagnosis of Bronchopulmonary Dysplasia in Very Preterm Infants. An Evidence-based Approach. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(6):751-9. DOI: <http://doi.org/10.1164/rccm.201812-2348OC> PMID: 30995069; PMCID: PMC6775872.
15. Belgrave DCM, Granell R, Turner SW, Curtin JA, Buchan IE, Le Souëf PN, et al. Lung function trajectories from pre-school age to adulthood and their associations with early life factors: a retrospective analysis of three population-based birth cohort studies. *Lancet Respir Med*. 2018;6(7):526-34. DOI: [http://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30099-7](http://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30099-7) PMID: 29628377.

16. Allinson JP, Chaturvedi N, Wong A, Shah I, Donaldson GC, Wedzicha JA, et al. Early childhood lower respiratory tract infection and premature adult death from respiratory disease in Great Britain: a national birth cohort study. *Lancet*. 2023;401(10383):1183-93. DOI: [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00131-9](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00131-9) PMID: 36898396.
17. Yu Z, Merid SK, Bellander T, Bergström A, Eneroth K, Georgelis A, et al. Associations of improved air quality with lung function growth from childhood to adulthood: the BAMSE study. *Eur Respir J*. 2023;61(5):2201783. DOI: <http://doi.org/10.1183/13993003.01783-2022> PMID: 36822631; PMCID: PMC10160798.
18. Simpson SJ, Du Berry C, Evans DJ, Gibbons JTD, Vollsæter M, Halvorsen T, et al. Unravelling the respiratory health path across the lifespan for survivors of preterm birth. *Lancet Respir Med*. 2024;12(2):167-80. DOI: [http://doi.org/10.1016/S2213-2600\(23\)00272-2](http://doi.org/10.1016/S2213-2600(23)00272-2) PMID: 37972623.
19. Gibbons JTD, Wilson AC, Simpson SJ. Predicting Lung Health Trajectories for Survivors of Preterm Birth. *Front Pediatr*. 2020;8:318. DOI: <http://doi.org/10.3389/fped.2020.00318> PMID: 32637389; PMCID: PMC7316963.
20. Du Berry C, Nesci C, Cheong JLY, FitzGerald T, Mainzer R, Ranganathan S, et al. Long-term expiratory airflow of infants born moderate-to-late preterm: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2022;52:101597. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101597> PMID: 35923430; PMCID: PMC9340512.
21. Filippone M, Carraro S, Baraldi E. The term «asthma» should be avoided in describing the chronic pulmonary disease of prematurity. *Eur Respir J*. 2013;42(5):1430-1. DOI: <http://doi.org/10.1183/09031936.00055913> PMID: 24178937.
22. The Lancet Respiratory Medicine. Improving lifelong respiratory health after preterm birth. *Lancet Respir Med*. 2022;10(2):121. DOI: [http://doi.org/10.1016/S2213-2600\(22\)00018-2](http://doi.org/10.1016/S2213-2600(22)00018-2) PMID: 35120606.
23. Agusti A, Faner R. Lung function trajectories in health and disease. *Lancet Respir Med*. 2019;7(4):358-64. DOI: [http://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30529-0](http://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30529-0) PMID: 30765254.
24. Moschino L, Carraro S, Baraldi E. Early-life origin and prevention of chronic obstructive pulmonary diseases. *Pediatr Allergy Immunol*. 2020;31 (Suppl 24):16-8. DOI: <http://doi.org/10.1111/pai.13157> PMID: 32017219.
25. Soll RF, Edwards W. Continually Improving Outcomes for Very Low Birth Weight Infants. *Pediatrics*. 2020;146(1):e20200436. DOI: <http://doi.org/10.1542/peds.2020-0436> PMID: 32554812.
26. Priante E, Moschino L, Mardegan V, Manzoni P, Salvadori S, Baraldi E. Respiratory Outcome after Preterm Birth: A Long and Difficult Journey. *Am J Perinatol*. 2016;33(11):1040-2. DOI: <http://doi.org/10.1055/s-0036-1586172> PMID: 27603531.
27. Ralser E, Mueller W, Haberland C, Fink FM, Gutenberger KH, Strobl R, et al. Rehospitalization in the first 2 years of life in children born preterm. *Acta Paediatr*. 2012;101(1):e1-5. DOI: <http://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2011.02404.x> PMID: 21767301.
28. Been JV, Lugtenberg MJ, Smets E, van Schayck CP, Kramer BW, Mommers M, et al. Preterm birth and childhood wheezing disorders: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2014;11(1):e1001596. DOI: <http://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001596> PMID: 24492409; PMCID: PMC3904844.
29. Simpson SJ, Hall GL, Wilson AC. Lung function following very preterm birth in the era of 'new' bronchopulmonary dysplasia. *Respirology*. 2015;20(4):535-40. DOI: <http://doi.org/10.1111/resp.12503> PMID: 25728365.
30. Urs R, Kotecha S, Hall GL, Simpson SJ. Persistent and progressive long-term lung disease in survivors of preterm birth. *Paediatr Respir Rev*. 2018;28:87-94. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.prrv.2018.04.001> PMID: 29752125.
31. Simpson SJ, Turkovic L, Wilson AC, Verheggen M, Logie KM, Pillow JJ, et al. Lung function trajectories throughout childhood in survivors of very preterm birth: a longitudinal cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2018;2(5):350-9. DOI: [http://doi.org/10.1016/S2352-4642\(18\)30064-6](http://doi.org/10.1016/S2352-4642(18)30064-6) PMID: 30169268.
32. Thunqvist P, Gustafsson PM, Schultz ES, Bellander T, Berggren-Broström E, Norman M, et al. Lung Function at 8 and 16 Years After Moderate-to-Late Preterm Birth: A Prospective Cohort Study. *Pediatrics*. 2016;137(4):e20152056. DOI: <http://doi.org/10.1542/peds.2015-2056> PMID: 27009034.
33. Kotecha SJ, Edwards MO, Watkins WJ, Henderson AJ, Paranjothy S, Dunstan FD, et al. Effect of preterm birth on later FEV1: a systematic review and meta-analysis. *Thorax*. 2013;68(8):760-6. DOI: <http://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2012-203079> PMID: 23604458.
34. Kotecha SJ, Gibbons JTD, Course CW, Evans EE, Simpson SJ, Watkins WJ, et al. Geographical Differences and Temporal Improvements in Forced Expiratory Volume in 1 Second of Preterm-Born Children: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 2022;176(9):867-77. DOI: <http://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2022.1990> PMID: 35759258; PMCID: PMC9237805.
35. Gibbons JTD, Course CW, Evans EE, Kotecha S, Kotecha SJ, Simpson SJ. Increasing airway obstruction through life following bronchopulmonary dysplasia: a meta-analysis. *ERJ Open Res*. 2023;9(3):00046-2023. DOI: <http://doi.org/10.1183/23120541.00046-2023> PMID: 37342090; PMCID: PMC10277871.
36. Doyle LW, Adams AM, Robertson C, Ranganathan S, Davis NM, Lee KJ, et al. Increasing airway obstruction from 8 to 18 years in extremely preterm/low-birthweight survivors born in the surfactant era. *Thorax*. 2017;72(8):712-9. DOI: <http://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-208524> PMID: 27601432.
37. Doyle LW, Irving L, Haikerwal A, Lee K, Ranganathan S, Cheong J. Airway obstruction in young adults born extremely preterm or extremely low birth weight in the postsurfactant era. *Thorax*. 2019;74(12):1147-53. DOI: <http://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2019-213757> PMID: 31558625.
38. Bårdsen T, Røksund OD, Benestad MR, Hufthammer KO, Clemm HH, Mikalsen IB, et al. Tracking of lung function from 10 to 35 years after being born extremely preterm or with extremely low birth weight. *Thorax*. 2022;77(8):790-8. DOI: <http://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2021-218400> PMID: 35410959; PMCID: PMC9340024.
39. Levin JC, Sheils CA, Gaffin JM, Hersh CP, Rhein LM, Hayden LP. Lung function trajectories in children with post-prematurity respiratory disease: identifying risk factors for abnormal growth. *Respir Res*. 2021;22(1):143. DOI: <http://doi.org/10.1186/s12931-021-01720-0> PMID: 33971884; PMCID: PMC8112031.
40. Um-Bergström P, Hallberg J, Thunqvist P, Berggren-Broström E, Anderson M, Adenfelt G, et al. Lung function development after preterm birth in relation to severity of Bronchopulmonary dysplasia. *BMC Pulm Med*. 2017;17(1):97. DOI: <http://doi.org/10.1186/s12890-017-0441-3> PMID: 28666441; PMCID: PMC5493015.
41. Moschino L, Bonadies L, Baraldi E. Lung growth and pulmonary function after prematurity and bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol*. 2021;56(11):3499-508. DOI: <http://doi.org/10.1002/ppul.25380> PMID: 33729686; PMCID: PMC8597033.
42. Gough A, Linden M, Spence D, Patterson CC, Halliday HL, McGarvey LP. Impaired lung function and health status in adult survivors of bronchopulmonary dysplasia. *Eur Respir J*. 2014;43(3):808-16. DOI: <http://doi.org/10.1183/09031936.00039513> PMID: 23900988.

43. Doyle LW, Andersson S, Bush A, Cheong JLY, Clemm H, Evensen KAI, et al. Expiratory airflow in late adolescence and early adulthood in individuals born very preterm or with very low birthweight compared with controls born at term or with normal birthweight: a meta-analysis of individual participant data. *Lancet Respir Med*. 2019;7(8):677-86. DOI: [http://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30530-7](http://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30530-7) PMID: 31078498.
44. Hurst JR, Beckmann J, Ni Y, Bolton CE, McEniery CM, Cockcroft JR, et al. Respiratory and Cardiovascular Outcomes in Survivors of Extremely Preterm Birth at 19 Years. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202(3):422-32. DOI: <http://doi.org/10.1164/rccm.202001-0016OC> PMID: 32302489; PMCID: PMC7397792.
45. Smith EF, Hemy NR, Hall GL, Wilson AC, Murray CP, Simpson SJ. Risk factors for poorer respiratory outcomes in adolescents and young adults born preterm. *Thorax*. 2023;78(12):1223-32. DOI: <http://doi.org/10.1136/thorax-2022-219634> PMID: 37208189; PMCID: PMC11881051.
46. Bolton CE, Bush A, Hurst JR, Kotecha S, McGarvey L. Lung consequences in adults born prematurely. *Postgrad Med J*. 2015;91(1082):712-8. DOI: <http://doi.org/10.1136/postgradmedj-2014-206590rep> PMID: 26607737.
47. Trachsel D, Brutsche MH, Hug-Batschelet H, Hammer J. Progressive static pulmonary hyperinflation in survivors of severe bronchopulmonary dysplasia by mid-adulthood. *Thorax*. 2012;67(8):747-8. DOI: <http://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2011-200695> PMID: 21873324.
48. Moschino L, Stocchero M, Filippone M, Carraro S, Baraldi E. Longitudinal Assessment of Lung Function in Survivors of Bronchopulmonary Dysplasia from Birth to Adulthood. The Padova BPD Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198(1):134-7. DOI: <http://doi.org/10.1164/rccm.201712-2599LE> PMID: 29470928.
49. Bui DS, Perret JL, Walters EH, Lodge CJ, Bowatte G, Hamilton GS, et al. Association between very to moderate preterm births, lung function deficits, and COPD at age 53 years: analysis of a prospective cohort study. *Lancet Respir Med*. 2022;10(5):478-84. DOI: [http://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00508-7](http://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00508-7) PMID: 35189074.
50. Satrell E, Clemm H, Røksund OD, Hufthammer KO, Thorsen E, Halvorsen T, et al. Development of lung diffusion to adulthood following extremely preterm birth. *Eur Respir J*. 2022;59(5):2004103. DOI: <http://doi.org/10.1183/13993003.04103-2020> PMID: 34625479; PMCID: PMC9117733.
51. Vollsæter M, Clemm HH, Satrell E, Eide GE, Røksund OD, Markestad T, et al. Adult respiratory outcomes of extreme preterm birth. A regional cohort study. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12(3):313-22. DOI: <http://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201406-285OC> PMID: 25616079.
52. Aukland SM, Rosendahl K, Owens CM, Fosse KR, Eide GE, Halvorsen T. Neonatal bronchopulmonary dysplasia predicts abnormal pulmonary HRCT scans in long-term survivors of extreme preterm birth. *Thorax*. 2009;64(5):405-10. DOI: <http://doi.org/10.1136/thx.2008.103739> PMID: 19158126.
53. Wong PM, Lees AN, Louw J, Lee FY, French N, Gain K, et al. Emphysema in young adult survivors of moderate-to-severe bronchopulmonary dysplasia. *Eur Respir J*. 2008;32(2):321-8. DOI: <http://doi.org/10.1183/09031936.00127107> PMID: 18385172.

LONG-TERM RESPIRATORY OUTCOMES OF PRETERM BIRTHS

D. Dobryansky, A. Menshykova

**Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ministry of Health of Ukraine
(Lviv, Ukraine)**

Summary.

Both children and adults who were born prematurely are more likely to suffer from respiratory diseases throughout their lives, which can lead to a decline in lung structure and function over time. Current evidence indicates that there may be a specific lung disease linked to prematurity, significantly increasing the risk of developing chronic obstructive pulmonary disease in adulthood. There is an urgent need for more research into the definition and classification of this condition, as well as the mechanisms behind its occurrence and clinical manifestations. It is becoming increasingly apparent that not only genetic, prenatal, and neonatal factors contribute to lung dysfunction in preterm individuals, but also various childhood exposures. These include stunted growth, allergic sensitization, respiratory infections, chronic inflammation, oxidative stress, as well as factors like smoking and air pollution, which may have a larger impact than previously recognized. Given the complex and multifactorial nature of chronic lung disease associated with preterm birth, we require new approaches and well-powered prospective clinical studies to identify prognostic factors and develop effective prevention strategies.

Key words: Preterm Birth; Respiratory Outcomes; Bronchopulmonary Dysplasia; Risk Factors; Lung Function; Prevention.

Контактна інформація:

Добрянський Дмитро Олександрович – д.мед.н., професор, професор кафедри педіатрії № 2 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України (м. Львів, Україна 79010)

e-mail: dmytro_d@hotmail.com

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4114-8701>

ResearcherID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/S-4134-2016>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57191844155>

Contact Information:

Dmytro Dobryansky – MD, PhD, Professor, Department of Pediatrics No.2, Danylo Halytsky Lviv National Medical University (69 Pekarska St., Lviv, Ukraine 79010).

e-mail: dmytro_d@hotmail.com

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4114-8701>

ResearcherID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/S-4134-2016>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57191844155>



Надійшло до редакції 27.01.2025 р.
Підписано до друку 20.03.2025 р.