

2005. – Vol. 38, N 2. – P. 115-123.

17. Ntsekhe M. Impact of Human Immunodeficiency Virus Infection on Cardiovascular Disease in Africa / M. Ntsekhe, J. Hakim // *Circulation*. – 2005. – Vol. 112. – P. 3602-3607.

18. Barbaro G. Pathogenesis of HIV-associated heart disease / G. Barbaro // *AIDS*. – 2003. – Vol. 17 (Suppl. 1). – P. S12- S20.

19. Barbaro G. Cardiovascular Manifestations of HIV Infection / G. Barbaro // *J. R. Soc. Med.* – 2001. – Vol. 94. – P. 384-390.

20. Doppler tissue imaging unmasks right ventricular function abnormalities in HIV-infected patients / [A. Karavidas, D. Tsiachris, G. Lazaros et al.] // *Cardiology J.* – 2010. – Vol. 17, N 6. – P. 587-593.

21. Risk of Cardiovascular Disease in a Cohort of HIV-Infected Adults: A Study Using Carotid Intima-Media Thickness and Coronary Artery Calcium Score / [A. Mangili, J. Gerrior, A.M. Tang et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2006. – Vol. 43. – P. 1482-1489.

22. Sani M.U. QTc Interval Prolongation in Patients with HIV and AIDS / M.U. Sani, B.N. Okeahialam // *J. Nat. Med. Ass.* – 2005. – Vol. 97, N 12. – P. 1657-1661.

STRUCTURE OF CARDIOVASCULAR DISEASE IN PATIENTS WITH HIV-INFECTION

Kh.I. Vozna, V.D. Moskaliuk

SUMMARY. *The article describes the most common complication of the cardiovascular system in patients with HIV: peri-, myo- and endocarditis, coronary heart disease, arrhythmias, pulmonary hypertension and malignant neoplasms. The basic pathogenetic mechanisms of development of these complications has been considered.*

Key words: *HIV/AIDS, antiretroviral treatment, lesions of the cardiovascular system.*

Отримано 24.03.2014 р.

© Мельник К.О., 2014
УДК 616.248.053.2.036

К.О. Мельник

МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ ТА НАЙБІЛЬШ ВАГОМІ ФАКТОРИ РИЗИКУ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ У ДІТЕЙ

Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України

Проаналізовано найпопулярніші теорії патогенезу бронхіальної астми (БА): імунологічну, інфекційну та спадкову. Згідно з основними положеннями імунологічної теорії, підвищення бронхіальної реактивності у вигляді бронхообструкції є результатом дезінтеграції багатьох ланок імунної системи. За наявності провокуючого фактору, наприклад інфекції, можливе поєднання алергічних реакцій різного типу, що знаходить своє відображення в особливостях клінічного перебігу БА.

Наявність захворювання по материнській лінії збільшує ризик виникнення БА до 62,4 %, по лінії батька – до 28,9 %, при захворюванні обох батьків загроза виникнення хвороби складає 91,3 %. У більшості дітей з БА спостерігається обтяжений сімейний анамнез за критерієм наявності алергії. Неприятливий вплив на прогноз має ускладнений перебіг вагітності, зафіксований у половини матерів. Необґрунтоване застосування антибіотиків та інших медикаментозних препаратів, їх легкодоступність,

безконтрольне використання, часта зміна препаратів призводять до розвитку ускладнень, у тому числі й до проявів бронхоспазму.

Ключові слова: *діти, бронхіальна астма, механізми розвитку, фактори ризику.*

Протягом багатьох років актуальність проблеми бронхіальної астми (БА) як одного з найбільш частих і тяжких захворювань органів дихання не зменшується. Вивчення механізмів розвитку БА й пошук нових раціональних методів її профілактики та лікування мають велику медико-соціальну значимість [1-3]. Згідно з останніми даними, у світі зареєстровано близько 300 млн людей, хворих на БА, а близько 200 тис. щорічно помирає під час загострення захворювання. За прогнозами ВОЗ, протягом найближчих 10 років смертність від БА може зрости на 20 %. В Україні у 2006 р. захворюваність на БА складала 26 на 100 тис. дитячого населення, хворобливість – 500 на 100 тис. дитячого населення. Ці показники

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

офіційної статистики не відтворюють істинної частоти даної патології і є значно нижчими, аніж результати, отримані в різних регіонах України на підставі міжнародного стандартизованого дослідження *International Study of Asthma and Allergy in Childhood*.

Багато досліджень відносять БА до мультифакторальних захворювань з полігенним типом наслідків, які виникли як результат поєднання впливів генетичних та екзогенних факторів. Як відмітив академік Ю.Е. Вельтищев, проблема хвороби зі спадковою схильністю, не дивлячись на очевидну значимість, до теперішнього часу найменше розглядалась, що пояснюється тяжкою багатофакторною природою її етіології та патогенезу. Свідченням цього є той факт, що спадкова схильність до БА давно обговорюється, але до цих пір конкретні механізми реалізації схильності до БА вивчено недостатньо. В результаті з практичної точки зору важко здійснювати первинний прогноз (донозологічна діагностика) та відбір для первинної профілактики груп людей, у яких присутня реальна загроза виникнення БА [4].

В медичній практиці одною з провідних теорій патогенезу БА є імунологічна. Спостереження більшої частини спеціалістів, які займаються даною проблемою, свідчать про перевагу інфекційного фактора у виникненні бронхіальної астми, в минулому інфекційно-алергічної форми захворювання [3]. Як відомо з даних літератури, в розвитку БА важлива роль належить першому реагензалежному типу алергічної реакції за класифікацією Dell та Coombs, при якому реакінові антитіла створюють відповідь на контакт з широко розповсюдженими алергенами зовнішнього середовища. Однак за наявності провокуючого фактора, наприклад інфекції, можливе поєднання алергічних реакцій різного типу, що знаходить своє відображення в особливостях клінічного перебігу БА [5].

Клітини, які продукують IgE, в основному зосереджені в лімфоїдних утвореннях слизових оболонок дихальних шляхів, тому антигенна стимуляція через дихальні шляхи веде до вироблення великої кількості IgE. При БА виявляється зниження абсолютної та відносної кількості Т-лімфоцитів, головним чином за рахунок Т-супресорів, які гальмують включення В-лімфоцитів у проліферацію і, таким чином, уповільнюють вироблення антитіл різних класів, забезпечуючи обмежений контроль над синтезом реакінів. При БА був виявлений також дефіцит антигеноспецифічної супресії. Алергічні реакції у своєму розвитку проходять три тісно зв'язані одна з одною стадії: імунологічну, патохімічну та патофізіологічну. Таким чином, згідно з основними положеннями імунологічної теорії, підвищення бронхіальної реактивності у вигляді брон-

хообструкції є результатом дезінтеграції багатьох ланок імунної системи [6, 7].

Завдяки поглибленому вивченню патогенезу БА з урахуванням найновіших даних з'явився висновок про можливість розвитку захворювання без участі імуннопатологічного механізму, на основі вроджених чи набутих порушень автономної регуляції бронхіального апарату, стану мембрано-рецепторного комплексу тучних клітин бронхів і т. ін. [4, 7]. Ця позиція дуже чітко сформульована А.Д. Адо: «Следует подчеркнуть, что развитие проблемы бронхиальной астмы в направлении исследования ее неиммунологических механизмов не исключает эту проблему из области иммунологии, а расширяет и углубляет наше представление о различных вариантах последовательного развития этого заболевания. По-видимому, возможны варианты бронхиальной астмы, в которых неиммунологические механизмы постепенно включаются в патогенез заболевания, а возможны и такие, в которых иммунные процессы не участвуют совсем» [8]. Вивчення даних літератури показує складність і гетерогенність механізмів патогенезу БА. Більшість авторів визнають, що характерною для бронхіальної астми є підвищена реактивність бронхіального апарату по відношенню до медіаторів подразників. Механізм цієї унікальної у своєму роді реактивності остаточно не вивчений, хоча розробляється багато цікавих теорій. Гіперактивність бронхів є основним фактором ризику у відношенні летальних випадків БА [1].

Велике значення у виникненні БА має спадковість. Загроза виникнення бронхіальної астми при захворюванні обох батьків складає 91,3%, наявність захворювання по материнській лінії збільшує ризик виникнення захворювання до 62,4%, а по лінії батька – до 28,9 %. [3].

Нами був проведений аналіз даних літератури щодо факторів ризику БА, насамперед онтогенетичних і довкільних. У роботі М.М. Бржезовського, яка присвячена всебічному вивченню методологічних аспектів факторів ризику інфекційних захворювань, констатується, що концепція факторів ризику виявляється новою сходинкою у розвитку медицини як науки. Автор обґрунтовано резюмує, що основна мета вивчення факторів ризику – це створення реальної бази для індивідуального прогнозу та первинної профілактики розвитку патологій [6].

У дітей факторами ризику БА виявляються ускладнення перинатального періоду, котрі сприяють хронічній гіпоксії плоду, призводячи до дисфункції росту та дозрівання багатьох систем організму. І.І. Балаболкін відмічає наявність анте- й інтранатальної

гіпоксії в анамнезі хворих БА в 40,5 % випадків [9, 10]. Найчастіше причиною гіпоксії плода виявляються також пізні токсикози вагітності, загроза викидня, екстрагенітальні захворювання у матері, патологічний перебіг пологів [6, 8].

Незважаючи на відсутність специфічного характеру даної патології як фактора ризику, висновок про те, що перенесена в перинатальному періоді гіпоксія має істотний вплив на клініку та перебіг БА, сприяє більш ранньому початку хвороби та більш тяжкому її прояву, заслуговує пильної уваги. Реалізація цього явища іде через формування полівалентної сенсibiliзації, виявленої найчастіше у таких дітей в порівнянні з контролем в постнатальному періоді [3, 11].

В.Ф. Жерносек, використовуючи дисперсійний аналіз однофакторних комплексів, виділив найбільш значущі медико-біологічні фактори у розвитку БА. Найбільший вплив на формування БА мають: патологія вагітності, раннє штучне та змішане вигодовування, дієтичні помилки матері під час вагітності та лактації. Меншу роль відіграють обтяжений акушерський анамнез, патологія пологів, характер першого прикорму. Примітно, що сила сукупного впливу несприятливих довкільних та онтогенетичних факторів за даними комплексної оцінки, у порівнянні з групою здорових, була більш виражена при бронхіальній астмі [5].

Інші автори також вважають важливим ризик-фактором розвитку БА порушення раціонального харчування матері як під час вагітності, так і в період лактації. І.М. Воронцов та співавт., вивчаючи вплив характеру харчування вагітної жінки на плід, що розвивається, констатували, що «дієта вагітної жінки виявляється реальним фактором мікроекології внутрішньоутробного розвитку та має вплив на встановлення імунологічної та алергічної реактивності дитини». На думку інших авторів, вигодовування материнським молоком в перші місяці життя дитини є одним із ефективних засобів профілактики алергічних захворювань, включаючи БА [12].

Оцінюючи фактори перинатального розвитку, деякі науковці сходяться у думці, що для хворих на atopічні захворювання, порівняно зі здоровими дітьми, характерна збільшена маса тіла дитини при народженні. Важливе значення серед факторів ризику має стать дитини. Численні публікації засвідчують про перевагу хлопчиків серед хворих на БА [9, 11].

Інфекційні, особливо вірусні, захворювання у дітей значно збільшують ризик розвитку БА [3, 5]. Відомо, що вірусна інфекція сприяє значним порушенням в механізмах Т-лімфоцитарної імунорегуляції, а це веде до посилення синтезу IgE, зниження рівня IgA, інтен-

сифікації алергічних процесів. Р. Ogra, зокрема, підсумовуючи інформацію останніх років про значення ГРВІ в розвитку бронхолегеневих проявів, вказує на велику роль у розвитку бронхоспазму таких імунологічних механізмів, як продукція антивірусних IgE, IgG4, порушення лімфопроліферативної активності клітин, не залежне від IgE вивільнення медіаторів запалення [13]. Визнається вельми ймовірним, що вірусна інфекція сприяє сенсibiliзації до інших алергенів (бактерійних, харчових) і що вплив масивних доз алергену може призвести до сенсibiliзації навіть не схильних до алергії осіб. Є достатньо підтверджень, що окрім прямого впливу на імунну систему, інфекція проявляє себе як провокуючий фактор, який підвищує проникність епітеліальних бар'єрів бронхіального дерева, порушує мукоциліарний кліренс, викликає дисфункцію рецепторного апарату бронхів. Одним із факторів ризику виявляється генетично обумовлена недостатність альфа-1-інгібітора протеїназ. Однак поряд з первинною (спадковою) недостатністю інгібіторів виділяють також і вторинну (набуту), яка може бути обумовлена курінням, дією хімічних речовин та інших зовнішньосередовищних факторів [14, 15]. Поряд із сироватковими інгібіторами протеїназ важливу роль у захисті легень відіграє система інгібіторів еластази, яка виробляється безпосередньо в бронхолегеновому апараті. При розвитку запального процесу активність таких інгібіторів значно зростає. Однак при тяжкій формі недостатності альфа-1-інгібітора протеїназ у більшості випадків вони не можуть компенсувати такий дефект. Слід відмітити також можливий взаємозв'язок не тільки з недостатністю інгібіторів еластази, але й з підвищеною активністю протеолітичних ферментів у легенях, котра може бути генетично детермінована. Встановлено, що понижений рівень $\alpha 1$ -інгібіторів протеїназ у сироватці крові виявляється важливим фактором у розвитку деяких ХОЗЛ. Так, особи з гомозиготним дефіцитом $\alpha 1$ -інгібітора протеїназ (Pizz) мають значно більший ризик розвитку хронічного обструктивного бронхіту та емфіземи легень [3].

У теперішній час, на думку деяких авторів, як фактор ризику вважається необґрунтоване застосування антибіотиків та інших медикаментозних препаратів. Легкодоступність, безконтрольне їх використання, часта без необхідності зміна препаратів призводять до розвитку ускладнень, у тому числі й проявам бронхоспазму. Так, бронхоспастичний стан у 2-4 % пацієнтів приймає характер астматичного статусу. В таких випадках лікарі нерідко вважають розвиток нападу наслідком основного захворювання (загострення рецидивного чи хронічного бронхіту) та не

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

припиняють лікування антибіотиком, який є насправді значним алергеном [4, 16].

При аналізі певних результатів лікарської терапії із застосуванням антибіотиків відмічено поступове зростання обструктивних порушень легеневої вентиляції та приєднання дихальної недостатності [5].

Але, окрім вищеперерахованих факторів ризику, важливе значення в патогенезі бронхіальної астми набувають й довкільні фактори. Відомі випадки, коли тривале перебування одних осіб в умовах підвищеної загазованості та запиленості не викликало ніяких змін у бронхолегеневій системі, а на той час як в інших при короткому контакті розвивались виражені патологічні зміни. Достатньо добре вивчені особливості зовнішнього середовища, побуту та супутніх хвороб, які можуть розглядатись як важливі фактори розвитку бронхіальної астми. Це насамперед усі роботи, які пов'язані з впливом агресивних факторів довкілля, інгаляції виробничих алергенів, хімічних і механічних іритантів, холодне, гаряче, сухе повітря, контакти з алергенами та агресивними хімічними речовинами у побуті, часті повторні та хронічні запальні захворювання органів дихання, нервово-психічні порушення, активне та пасивне куріння, зміна чутливості та реактивності бронхів [3, 17].

Цілком очевидно, що приведений нами перелік біологічних, генетичних та довкільних факторів, який лежить в основі бронхіальної астми, не є повним, тому що багато дефектів невідомі та не вивчені. Наведені дані про них можуть розглядатись як гіпотеза, яка підлягає ретельній перевірці. Аналіз вираженої схильності до бронхіальної астми з урахуванням груп і факторів ризику дозволить у кожному окремому випадку прогнозувати можливість розвитку даного захворювання, а також запобігти цьому процесу. Це дасть практичному лікарю можливість проведення цілеспрямованої диспансеризації дітей на основі концепції первинного та вторинного прогнозу бронхіальної астми.

Література

1. Boushey H. Asthmamortality / H. Boushey, D. Warnock, L. Smith // Med. Int. (Gr. Brit.). – 1987. – Vol. 117, N 3. – P. 314-320.
2. Грузева О.В. Захворюваність дітей на бронхіальну астму та алергічні розлади як медико-соціальна проблема / О.В. Грузева // Педіатрія, акушерство, гінекологія. – 2008. – № 4 (Додаток). – С. 42.
3. Кужко М.М. Фенотипічні і генетичні предиктори бронхіальної астми: дис. ... докт. мед. наук / М.М. Кужко. – Київ, 1996. – С. 12-13.
4. Вельтищев Ю.Е. Генетические аспекты бронхолегочных заболеваний у детей / Ю.Е. Вельтищев // Врожденные и наследственные заболевания легких у детей. – М., 1986. – С. 22-58.
5. Жерносок В.Ф. Клинико-эпидемиологические особенности и вопросы реабилитации аллергических заболеваний у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук / В.Ф. Жерносок. – М., 1986. – 25 с.
6. Бржезовский М.М. Методологические аспекты изучения факторов риска неинфекционных заболеваний у детей / М.М. Бржезовский // Педиатрия. – 1990. – № 3. – С. 67-72.
7. Геппе Н.А. Актуальность проблемы бронхиальной астмы у детей / Н.А. Геппе // Педиатрия. – 2012. – Т. 91, № 3. – С. 76-84.
8. Адо А.Д. Аллергия без иммунологии / А.Д. Адо // Клин. медицина. – 1983. – № 5. – С. 4-9.
9. Балаболкин И.И. Актуальные проблемы аллергологии детского возраста на современном этапе / И.И. Балаболкин // Педиатрия. – 2012. – Т. 91, № 3. – С. 69-75.
10. Балаболкин И.И. Вирусная инфекция и бронхиальная астма у детей / И.И. Балаболкин // Рос. мед. журн. – 2006. – № 3. – С. 38-40.
11. Факторы риска возникновения бронхиальной астмы у детей / [В.П. Костроміна, О.О. Речкіна, К.О. Мельник и др.] // Астма та алергія: зб. матеріалів. – К., 2013. – С. 43-48.
12. Воронцов И.М. Здоровье детей как цель и проблема педиатрии / И.М. Воронцов // Социально-гигиенические и организационные проблемы педиатрии. – 1989. – № 1. – С. 67-73.
13. Ogra P. Allergy, respiratory tract infections and bronchial hyperreactivity / P. Ogra // Pediatr. Infect. Dis. – 1989. – N 6. – P. 347-352.
14. Лукашевич М.Г. Клинико-иммунологические особенности повторных эпизодов обструктивного бронхита у детей / М.Г. Лукашевич, Л.П. Сизякина, А.А. Сависько // Росс. аллергологический журнал. – 2012. – № 2. – С. 23-27.
15. Маскова Г.С. Клинико-anamнестические, функциональные и психологические критерии донозологической диагностики бронхиальной астмы у детей дошкольного возраста: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Г.С. Маскова. – Пермь, 2005. – 18 с.
16. Соколова Л.В. Диагностические ошибки при бронхиальной астме у детей / Л.В. Соколова // Пульмонология. – 2002. – № 1 – С. 24-27.
17. Речкіна О.О. Роль вірусної інфекції в розвитку бронхіальної астми у дітей / О.О. Речкіна, В.П. Костроміна // Клінічна імунологія, алергологія і інфектологія. – 2011. – № 3. – С. 51-54.

MECHANISMS OF DEVELOPMENT AND THE MOST IMPORTANT RISK FACTORS FOR ASTHMA IN CHILDREN

К.О. Melnyk

SUMMARY. The biggest-selling theories of pathogeny of bronchial asthma are analysed: immunologic, infectious and genetic. In accordance with the provisions of the basic immunological theory, increased bronchial reactivity as bronchial obstruction is the result of the disintegration of many parts of the immune system. The presence of precipitating factors, such as infections, allergic reactions possible

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

combination of different types, which is reflected in the clinical course of asthma.

It was found that the threat of asthma when the disease both parents skadaye 91,3 %, the presence of maternal disease increases the risk of disease to 62,4 %, and the father to 28,9 %.

The vast majority of children with asthma had a family history of allergies on the criterion of presence, which coincides with the literature. Adverse impact on prognosis provides complicated pregnancy,

recorded in half of mothers. Unjustified use of antibiotics and other drugs medykamentoznyh their lehkodostupnist, uncontrolled use, often without having to change medications lead to the development of complications, including displays of bronchospasm.

Key words: *children, asthma, mechanisms of risk factors.*

Отримано 12.02.2014 р.