

РОЛЬ АНТЕНАТАЛЬНЫХ И МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В РАЗВИТИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

Доц. В. Г. Чернуский, проф. Н. Н. Попов, канд. мед. наук А. Д. Морозова*,
доц. О. Л. Говаленкова, доц. О. А. Власенко

Харьковский национальный университет им. В. Н. Каразина,
*Харьковский национальный медицинский университет

На достоверном фактическом материале проведен анализ антенатальных и медико-биологических факторов у родителей и детей, больных бронхиальной астмой, показана их роль в формировании сенсibilизации и декретированности в органах и системах организма, в том числе бронхолегочной, что создает предрасположенность к развитию бронхиальной астмы у данного контингента детей.

РОЛЬ АНТЕНАТАЛЬНИХ І МЕДИКО- БІОЛОГІЧНИХ ЧИННИКІВ У РОЗВИТКУ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ В ДІТЕЙ

Доц. В. Г. Чернуский, проф. М. М. Попов,
канд. мед. наук А. Д. Морозова*,
доц. О. Л. Говаленкова, доц. О. О. Власенко

На достовірному фактичному матеріалі проведено аналіз антенатальних і медико-біологічних чинників у батьків і дітей, хворих на бронхіальну астму, показана їх роль у формуванні сенсibilізації і декретування в органах і системах організму, в тому числі бронхолегеневої, що виникає схильність до розвитку бронхіальної астми у такого контингенту дітей.

THE ROLE OF ANTENATAL AND MEDICAL- BIOLOGICAL FACTORS IN EVOLUTION OF BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN

V. G. Chernusky, N. N. Popov, A. D. Morozova*,
O. L. Govalenkova, O. A. Vlasenko

There has been carried out an analysis of antenatal and medical-biological factors in parents and children that are sick with bronchial asthma. Also there has been shown their role in development of sensitization and decreeing in organs and body systems, including bronchopulmonary, which creates a predisposition to develop asthma in children of this contingent.

Согласно современному определению, бронхиальная астма (БА) — это генетически детерминированное воспалительное заболевание дыхательных путей, при котором имеет место обратимая обструкция и гиперреактивность бронхов в ответ на различные стимулы [1, 2, 4, 6]. В последние годы наблюдается значительное «омоложение» БА, смещение ее начала на более ранний возраст и склонность к учащению тяжелых клинических форм. Поэтому проблема БА у детей является одной из наиболее актуальных в современной клинической медицине [1, 2, 4, 9].

Истинные причины развития БА еще не установлены, что делает актуальным углубленное изучение факторов риска ее формирования, которые условно разделяются на:

- внутренние, или врожденные (эндогенные), определяющие склонность ребенка к развитию БА. К ним относятся: генетическая предрасположенность, гиперреактивность бронхиального дерева, раса, пол;
- внешние (экзогенные), провоцирующие начало БА или стимулирующие ее последующее развитие у детей. Внешние факторы усиливают вероятность того, что БА разовьется у склонных к аллергии детей. Эти факторы включают различные антигены (АГ), аллергены, воздушные поллютанты, респираторные инфекции, пищевые продукты, социально-экономические условия проживания.

С современной точки зрения БА является генетически гетерогенной патологией, для

развития которой необходим комплекс многих наследственных факторов, взаимодействующих между собой и с факторами окружающей среды с суммирующим эффектом.

Большое влияние на формирование БА у детей оказывает состояние здоровья будущих родителей на момент зачатия, особенно женщин. Это касается как наличия у них урогенитальной, так и различных экстрагенитальных патологий, негативно влияющих на состояние здоровья новорожденных и детей первых лет жизни. Плацента женщины накапливает большое количество антител к главному комплексу гистосовместимости плода. Зрелые циркулирующие Т-лимфоциты определяются у плода с 18 нед. внутриутробного развития, поэтому материнские АГ могут запускать сенсибилизацию и иммунную память плода уже на ранних стадиях развития. С 20 нед. беременности активные Т-хелперы среди всех лимфоцитов составляют 50%.

Пролиферативный иммунный ответ плода значительно повышается во II и особенно III триместре, прогрессивно усиливаясь в течение всего срока беременности. Более того, такое же повышение пролиферативного ответа наблюдается в отношении специфических ингаляционных и пищевых АГ, что подтверждает теорию внутриутробной сенсибилизации.

При нормальном течении беременности происходит естественная активация Th₂-лимфоцитов, которые вырабатывают ИЛ-4 и ИЛ-13 и стимулируют синтез IgE В-лимфоцитами, что при атопической наследственности еще больше сдвигает равновесие Th₁/Th₂ в сторону Th₂-лимфоцитов. Th₁-клетки продуцируют ИЛ-2 и γ -интерферон (γ -ИФН), угнетающий трансформацию Th₀-клеток в Th₁. Во время беременности клеточный иммунитет женщины снижен, что приводит к снижению активности натуральных киллеров (НК-клеток), играющих основную роль в разрушении трофобласта и развитии спонтанных аборт. Способствует этому и γ -ИФН, стимулирующий НК-клетки. Поэтому для сохранения беременности активность Th₁-лимфоцитов нежелательна.

Продукция γ -ИФН, начинаясь во II, возрастает в III триместре гестации. Ключевая роль в нейтрализации эффектов ИЛ-4, вырабатываемых плацентой и/или организмом матери, принадлежит γ -ИФН [1, 3]. Именно этот

механизм очень важен для предупреждения аллергического Th₂-фенотипа у всех новорожденных, а недостаточность синтеза γ -ИФН является основой развития атопии. У новорожденных из семей с отягощенным анамнезом по БА снижено содержание γ -ИФН в пуповинной крови в результате стимуляции специфическими АГ иммунной системы плода. В дальнейшем у этих детей развивается БА, вызванная именно данными АГ. У детей, родители которых болеют БА и которые имели значительно сниженные показатели γ -ИФН и соотношения CD₄+CD₂₅RO+ (memori), а также CD₄+CD₂₅+ (активных) Т-лимфоцитов в пуповинной крови, клиническая манифестация БА отмечается уже на первом году жизни.

Контакт женщины с пыльцевыми и бытовыми АГ во время беременности приводит к повышению частоты неонатальной пролиферации Т-лимфоцитов к ним. А контакт ребенка на первом месяце жизни с данными АГ обуславливает развитие у него БА в дальнейшем. Патологическое течение беременности сопровождается неадекватной иммунной реакцией на антигены трофобласта: увеличивается количество активированных НК-клеток и В-лимфоцитов, появляется большое количество аутоантител к фосфолипидам клеточных мембран и гомологичных фетоплацентарных гормонов. Во время конфликтных ситуаций периода беременности преобладают фракции Th₁- над Th₂-лимфоцитами, что приводит к усиленному антителогенезу, преимущественно IgG₂, разрушающих трофобласт. Следовательно, активация Th₁-лимфоцитов препятствует становлению одного из основных механизмов, защищающих плод от иммунной агрессии материнского организма и приводящих к повышению продукции цитокинов и нарушению эндокринно-иммунных взаимосвязей в системе «мать—плод». В связи с этим особое внимание в определении причин развития и этапов сенсибилизации плода должно уделяться изучению особенностей течения беременности и родов, свидетельствующих о нарушении внутриутробного развития ребенка.

Цель работы — изучение особенностей антенатального развития плода, течения беременностей и родов, неблагоприятных медико-биологических факторов у родителей детей, больных БА.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено углубленное изучение карт развития (ф. 112) и историй болезни (ф. 3) у 228 детей, больных БА, в возрасте от 5 до 14 лет и карт развития их родителей. Диагноз БА у исследуемых детей устанавливали согласно классификации, утвержденной приказом МЗ Украины № 04.01.12-8-1178 от 14.12.2009.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Современная литература среди причин, способствующих аллергизации ребенка, выделяет особенности антенатального развития плода, течения беременности и родов [5, 8].

Результаты проведенного анализа показали, что абсолютное большинство детей имели в периоде внутриутробного развития физиологическую гистосовместимость с организмом матери, то есть, по данным анамнеза, беременность протекала нормально без гестозов I и II половины беременности. Одновременно установлено, что 198 (86,8 ± 8,2%) детей родились при нормальных родах и лишь 30 (13,1 ± 3,2%) — при осложненных (табл. 1).

Полученные результаты свидетельствуют о следующем: эффект клинической гистосовместимости матери и плода в своем проявлении характеризуется клинически стертыми показателями трансплантационного иммунитета. При этом развитие плода протекает под контролем клинически невыраженного, но постоянного аллергического воздействия иммунокомпетентных систем матери, направленных

как против плода в целом, так и в отношении формирующихся систем и органов, и в том числе бронхолегочной. Результатом этого, очевидно, следует считать формирование в организме ребенка декретированных зон повышенной чувствительности к последующему патологическому поражению под воздействием различных экзо- и эндогенных факторов [5, 7, 8]. Соотнося эти предпосылки с низкой частотой встречаемости данной патологии у детей, в акушерском анамнезе которых отмечены манифестно выраженные клинические проявления гестоза I половины беременности, можно предположить следующее. Генез гестозов, иммунологически характеризуемый реакциями несовместимости организма матери и плода, реализуется в определенные периоды беременности разрешающими реакциями гистосовместимости «антиген-антитело», после чего организм матери оказывается десенсибилизированным к плоду. Следовательно, дальнейшее развитие плода проходит вне трансплантационного иммунологического контроля матери.

Путем анализирования данных аллергического анамнеза по особенностям антенатального развития обследованных детей мы попытались установить зависимость развития БА от показателей кратности беременности и родов (табл. 2).

По данным анамнеза установлено, что большинство обследованных больных — 198 (86,8 ± 8,2%) — родилось от I нормально протекавшей беременности. Четкое соответствие кратности беременности и родов отмечено

Таблица 1

Показатели течения беременностей у матерей обследованных детей

Характер течения беременности и родов	Возраст исследуемых детей			Всего
	5 лет 1 мес. — 6 лет 12 мес.	7 лет 1 мес. — 12 лет 12 мес.	13 лет 1 мес. — 14 лет 12 мес.	
Количество детей	64	92	72	228
Нормально протекающая беременность	54 (23,7 ± 5,3%)	85 (37,3 ± 6,4%)	58 (25,4 ± 4,8%)	197 (86,4 ± 7,9%)
Беременность, протекающая с гестозом I половины	3 (1,3 ± 0,2%)	4 (1,7 ± 0,5%)	7 (3,1 ± 0,9%)	14 (6,1 ± 1,4%)
Беременность, протекающая с гестозом II половины	6 (2,6 ± 0,6%)	5 (2,2 ± 0,4%)	6 (2,6 ± 0,6%)	17 (7,4 ± 1,8%)
Нормальные роды	54 (23,7 ± 4,5%)	81 (35,5 ± 5,6%)	63 (27,6 ± 4,9%)	198 (86,8 ± 8,2%)
Осложненные роды	10 (4,4 ± 1,2%)	11 (4,8 ± 1,4%)	9 (3,9 ± 0,7%)	30 (13,1 ± 3,2%)

в анамнезе и для детей, родившихся от повторной беременности. При кратном соответствии II беременности и родов уровень заболеваемости БА составил 41 (18,0±3,9%), при III беременности и III родах данный показатель составил 15 (6,6±2,3%). Установлено снижение абсолютной частоты данного заболевания у детей с увеличением кратности соответствующих беременностей и нечетных родов, что, очевидно, может

быть использовано как прогностический показатель данных оценки анамнеза (табл. 2).

На реализацию данных патологических эффектов и отмену супрессии генов гистосовместимости, ответственных за аллергические, аутоиммунные реакции в организме ребенка, могут оказывать влияние неблагоприятные медико-биологические факторы у родителей детей, больных БА (табл. 3).

Таблица 2

Показатели акушерского анамнеза у матерей обследуемых детей

Кратность беременности и родов	Клинические формы					
	НАБА, n = 82		СМБА, n = 70		АТБА, n = 76	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
I беременность I роды	51	62,2±12,4	49	70,0±13,1	58	76,3±14,2
II беременность I роды	2	2,4±0,9	1	1,4±0,3	0	0±5
II беременность II роды	17	20,1±4,8	15	21,4±4,6	9	11,8±2,7
III беременность II роды	2	2,4±0,9	1	1,4±0,3	1	1,3±0,8
III беременность III роды	5	6,1±1,2	4	5,7±1,4	6	7,9±2,2
IV беременность IV роды	3	3,7±0,7	0	0±4,0	2	2,6±0,4
V беременность III роды	1	1,2±0,08	0	0±4,0	0	0±5,0
V беременность V роды	1	1,2±0,08	0	0±4,0	0	0±5,0
Всего	82	100	70	100	76	100

Таблица 3

Удельный вес неблагоприятных медико-биологических факторов у родителей обследованных детей

№ п/п	Градации факторов	У родителей больных детей					
		НАБА, n = 82		СМБА, n = 70		АТБА, n = 76	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
1	Гестозы беременности I половины	7	8,5±2,3	3	4,3±1,8	4	5,3±1,7
2	Гестозы беременности II половины	3	3,6±0,9	5	7,1±1,8	9	11,8±3,4
3	ОРЗ во время беременности	16	19,5±4,2	9	11,0±3,6	13	17,1±3,7
4	Рецидивирующие и хронические заболевания органов дыхания						
	матери	23	28,0±5,6	14	20,0±5,2	19	25,0±6,3
	отца	14	17,1±4,4	7	10,0±2,1	11	14,5±2,3
5	Аллергические заболевания						
	матери	5	6,1±1,4	17	24,3±5,7	25	32,9±6,4
	отца	3	3,6±0,9	12	14,6±3,8	16	19,5±4,1
6	Хронический гастродуоденит						
	матери	18	22,0±4,3	14	20,0±5,2	20	26,3±6,1
	отца	26	32,0±5,6	19	27,1±4,8	34	44,7±7,4
7	Хронический пиелонефрит						
	матери	2	2,4±0,8	0	0±4	3	3,9±1,2
	отца	3	3,6±0,9	8	11,4±3,6	12	16,0±4,2

Гестозы I половины беременности наиболее часто встречались у матерей детей, больных неатопической БА (НАБА), — 7 (8,5±2,5%), гестозы II половины беременности — у матерей детей, больных атопической БА (АТБА) — 9 (11,8±3,4%). ОРЗ во время беременности с наибольшей частотой наблюдались у матерей детей с НАБА — 16 (19,5±4,2%) и АТБА — 13 (17,1±3,7%). Удельный вес рецидивирующих и хронических заболеваний органов дыхания с наибольшей частотой встречался у матерей детей с НАБА — 23 (28,0±5,6%) и АТБА — 19 (25,0±6,3%), у отцов детей, больных НАБА, — 14 (17,1±4,4%). Аллергические заболевания наиболее часто наблюдались у матерей детей, больных смешанной БА (СМБА), — 17 (24,3±5,7%) и АТБА — 25 (32,9±6,4%), у отцов детей, больных СМБА, — 12 (14,6±3,8%) и АТБА — 16 (19,5±4,1%). Хронический гастродуоденит с наибольшей частотой встречался у матерей детей с НАБА — 18 (22,0±4,3%) и АТБА — 20 (26,3±6,1%), у отцов детей, больных НАБА, — 26 (32,0±5,6%) и АТБА — 34 (44,7±7,4%). Хронический пиелонефрит с наибольшей частотой встречался у матерей детей, больных АТБА, — 3 (3,9±1,2%), у отцов детей, больных СМБА, — 8 (11,4±3,6%) и АТБА — 12 (16,0±4,2%).

Проведен анализ удельного веса неблагоприятных медико-биологических факторов у обследуемых детей (табл. 4).

Наиболее часто встречались: асфиксия новорожденных у детей, больных НАБА, — 12

(14,6±4,8%) и АТБА — 14 (18,4±4,6%); родовая травма у детей, больных АТБА, — 13 (17,1±3,8%); раннее искусственное вскармливание у детей с НАБА — 47 (57,3±5,5%) и АТБА — 51 (67,1±6,2%); частые ОРЗ у детей с НАБА — 45 (54,9±4,8%) и АТБА — 54 (71,0±7,3%); наличие хронических очагов инфекции в носоглотке у детей с НАБА — 41 (50,0±7,2%); дефицитная анемия у детей с НАБА — 15 (18,3±3,6%); пищевая аллергия у детей с АТБА — 43 (56,6±6,7%); лекарственная аллергия у детей с СМБА — 25 (35,7±4,2%) и АТБА — 36 (47,4±3,8%); частое применение антибиотиков у детей с НАБА — 35 (42,7±5,6%); нарушение биоценоза кишечника у детей с НАБА — 18 (22,0±4,2%) и АТБА — 24 (31,6±5,7%).

Оценивая неблагоприятные медико-биологические факторы, необходимо отметить высокий уровень аллергических заболеваний у родителей, особенно у матерей, составляющий 54 (23,7±3,4%), тогда как у отцов этот показатель составил 36 (15,8%). Хронический гастродуоденит с большей частотой выявлялся у отцов — 79 (34,6±4,1%), нежели у матерей — 52 (22,8±2,8%) исследуемых детей. Хронический пиелонефрит в наибольшем числе случаев был представлен у отцов данного контингента детей — 23 (10,1±3,1%).

Среди неблагоприятных факторов у обследуемых детей надо отметить раннее искусственное вскармливание, частота которого составила 127

Таблица 4

Удельный вес неблагоприятных медико-биологических факторов у обследованных детей

№ п/п	Градации факторов	У детей больных					
		НАБА, n = 82		СМБА, n = 70		АТБА, n = 76	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
1	Асфиксия новорожденных	12	14,6±4,8	8	11,4±3,7	14	18,4±4,6
2	Родовая травма	11	13,4±2,8	10	14,3±2,4	13	17,1±3,8
3	Раннее искусственное вскармливание	47	57,3±5,5	29	41,4±4,7	51	67,1±6,2
4	Частые ОРЗ	45	54,9±4,8	38	54,3±5,8	54	71,0±7,3
5	Хронические инфекции носоглотки	41	50,0±7,2	12	17,1±3,8	16	21,0±4,5
6	Дефицитная анемия	15	18,3±3,6	9	13,0±2,1	11	14,5±3,9
7	Пищевая аллергия	2	2,4±0,7	17	24,3±5,2	43	56,6±6,7
8	Лекарственная аллергия	1	1,2±0,07	25	35,7±4,2	36	47,4±3,8
9	Частота приема антибиотиков	35	42,7±5,6	14	20,0±3,5	17	22,4±4,1
10	Нарушение биоценоза кишечника	18	22,0±4,2	15	21,4±3,9	24	31,6±5,7

(55,7±7,2%), частые ОРЗ — 137 (60,1±6,7%), хронические очаги инфекции в носоглотке — 69 (30,2±3,4%), а также обращает на себя внимание высокий уровень пищевой — 62 (27,2±2,6%) и лекарственной аллергии — 62 (27,2±8,3%) у данного контингента детей.

Выявленные неблагоприятные медико-биологические факторы у родителей и обследованных детей указывают как на высокий уровень сенсибилизации и алергизации организма, на котором реализуются проявления алергических реакций, формирующих обструктивный синдром в бронхолегочной системе, так и на силу иммунного ответа на различные экзо- и эндоаллергены, определяющие типы иммунопатологических реакций организма ребенка.

В связи с этим наибольшую актуальность приобретает разработка мероприятий пренатальной профилактики БА. Вопросы такой профилактики БА еще не разработаны, хотя перспективные направления уже очерчены и активно изучаются. Базисом для разработки этих мероприятий являются данные экспериментальных и клинических исследований о влиянии некоторых факторов на развитие фетальной сенсибилизации на разных этапах гестации. Доказано, что во II триместре беременности иммунная система плода характеризуется достаточной зрелостью для формирования алергической сенсибилизации. Эти данные дают основание для разработки

первичной профилактики, направленной на перестройку иммунного ответа новорожденного в сторону неалергической реакции Th₁-типа и оптимального соотношения Th₁-, Th₂-типов иммунного ответа у ребенка за счет восстановления в системе «идиотип—антиидиотип».

ВЫВОДЫ

1. Гистосовместимость матери и плода протекает под постоянным контролем иммунокомпетентных систем матери, направленных как против плода в целом, так и в отношении формирующихся органов и систем, и в том числе бронхолегочной.

2. Гестозы беременности реализуются в определенные периоды беременности разрешающими реакциями «антиген—антитело». Следовательно, дальнейшее развитие плода происходит вне трансплацентарного иммунного контроля организма матери.

3. Неблагоприятные медико-биологические факторы как у родителей, так и у обследованных детей формируют высокий уровень сенсибилизации и алергизации организма, на котором формируется и реализуется БА.

4. Выяснение роли конфликтных ситуаций антенатального периода и неблагоприятных медико-биологических факторов — *перспективное* научное направление, которое позволяет с новых позиций подойти к разработке мероприятий пренатальной профилактики БА у детей.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Дранник Г. Н. Клиническая иммунология и алергология / Г. Н. Дранник. — Одесса : Астропринт, 1999. — 603 с.
2. Клиническая алергология / под ред. Р. М. Хаитова. — М. : МЕД-россинформ, 2002. — 624 с.
3. Клиническая иммунология / под ред. А. В. Караулова. — М. : МИА, 1999. — 603 с.
4. Клинические рекомендации: алергология / под ред. Р. М. Хаитова, Н. И. Ильиной. — М. : Гэотар-Медиа, 2006. — 240 с.
5. Колгушкина Т. Н. Гестоз: современные аспекты проблемы / Т. Н. Колгушкина, В. А. Шостак, В. Э. Кирдик // Мед. новости, 2000. — № 9. — С. 22–36.
6. Ласиця Т. С. Алергология дитячого віку / Т. С. Ласиця, О. С. Ласиця, С. М. Недельська. — К. : Книга плюс, 2004. — 367 с.
7. Нестеренко З. В. Фенотипические варианты бронхиальной астмы у детей / З. В. Нестеренко // Астма та алергія. — 2010. — № 3–4. — С. 33–36.
8. Цыбульская И. С. Влияние гестозов на состояние и развитие плода и ребенка / И. С. Цыбульская, Н. М. Ткаченко, Т. Д. Большакова // Вопр. охраны материнства и детства. — 1990. — Т. 35 — № 8. — С. 66–71.
9. Allergic Diseases and Environment / Editor E. Jsolauri, W. A. Walker. — Basel. — 2004. — 324 p.