

Е.В.Авдеева, В.Н.Потапов, Е.В.Павлущенко, В.А.Кудрявцева

ВНУТРИСЕМЕЙНЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Институт медицинской климатологии и восстановительного лечения СО РАМН,
Городской пульмонологический центр, Владивосток

INTRAFAMILIAR RISK FACTORS FOR DEVELOPMENT OF BRONCHIAL ASTHMA

E.V.Avdeeva, V.N.Potapov, E.V.Pavlushchenko, V.A.Kudryavtseva

Summary

To analyze spread and a pathogenic role of various risk factors (RF) influencing members of bronchial asthma (BA) patient's family 19 sick persons and 23 their relatives were examined. Serum Ig A, G, M and E levels and the antioxidant activity (AA) of the blood were investigated. High levels of biological, environmental and psychosocial RF in the families examined have been shown. The BA patients unlike their descendants without BA had higher IgE level, more frequent breast-feeding, lower birthweight, lower income and bad microclimate in their families. Smoking, child viral infections, gastrointestinal diseases were observed in BA patients as often as in their descendants. Parents of the BA patients showed a prevalence of the environmental FR, a high IgE level and AA activation.

Резюме

С целью анализа распространенности и патогенетической роли различных факторов риска (ФР), воздействующих на членов семьи больного бронхиальной астмой (БА) в зависимости от степени родства, обследовано 20 больных БА и 25 их родственников по нисходящей и восходящей линии, определялись Ig классов M, G, A, E и антиоксидантная активность крови. Выявлена высокая частота различных биологических, внешнесредовых и психосоциальных ФР в семьях больных БА. У больных БА в отличие от их потомков, не имеющих признаков БА, высокий уровень IgE сопровождался большей частотой искусственного вскармливания, малой массой тела при рождении, низкого материального дохода и неблагоприятного микроклимата в семье. Курение, детские вирусные инфекции, герпес и заболевания желудочно-кишечного тракта прослеживались у больных так же часто, как и у их потомков. Для родителей больных были характерны преобладание внешнесредовых ФР, высокий уровень IgE и активация антиоксидантной защиты как механизм компенсации.

Несмотря на значительные успехи в превентивной лекарственной терапии бронхиальной астмы (БА), достигнутые в последнее 10-летие, тенденции к уменьшению распространенности этого заболевания пока нет. Напротив, исследования, проведенные в Австралии, Германии, Великобритании, свидетельствуют, что у 25% детей в возрасте 8–11 лет периодически появляется свистящее дыхание в легких, вследствие чего используются бета-агонисты, у половины из них имеются клинически значимые астматические симптомы [9,13]. В увеличении распространенности БА в развитых странах в значительной мере виновны факторы окружающей среды — факторы риска (ФР), наличие и степень воздействия которых определяют проявление заболевания у лиц с атопической предрасположенностью. К ФР относят прежде всего длительный контакт ребенка 1-го года жизни с наиболее распространенными бытовыми аллергенами, информация о которых закрепляется в Т-клетках памяти формирующейся им-

мунной системы, что в более позднем возрасте приводит к гиперпродукции IgE; респираторные инфекции и пневмонии в возрасте до года; влияние табачного дыма на плод; малая масса тела новорожденного и, следовательно, узкие воздухоносные пути; искусственное вскармливание, лишаящее ребенка поступления с материнским молоком защитного IgA и предопределяющее замену его высокоаллергенным коровьим молоком; диета с повышенным потреблением соли и низким содержанием омега-3 жирных кислот и антиоксидантов, а также, вероятно, и многие другие пока неучтенные факторы, что определяет актуальность дальнейшего изучения ФР и их роли в формировании патологического фенотипа при БА.

Целью работы явились анализ распространенности и вероятной патогенетической роли различных ФР, воздействующих на членов семьи больного БА в зависимости от степени родства, и определение направленности профилактических мероприятий.

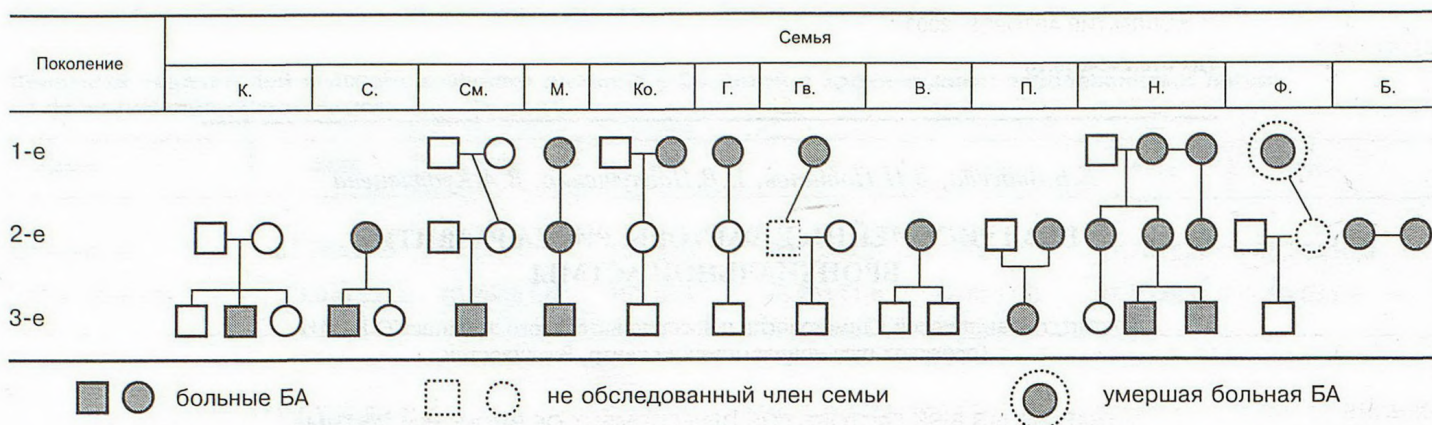


Рис. 1. Генеалогическая характеристика обследованных.

Обследовано 45 человек из 12 семей больных БА в возрасте 5–56 лет (28 взрослых и 17 детей). В 3 семьях пробандом являлся ребенок мужского пола, в 5 — бабушка, в 3 — мать одного или двух детей, в одной семье обследованы 2 двоюродные сестры, больные БА (рис.1).

По характеру родственных связей обследованные разделились следующим образом. Больные БА (20 человек — 14 взрослых и 6 детей) составили группу "больных". Общее число прямых потомков больных БА было 17 (12 детей и 5 внуков), из них 6 человек имели клинические признаки БА и соответственно вошли в группу "больных", а остальные 11 образовали группу "потомков". 3-я группа состояла из родителей 3 больных БА (6 человек); сибсы (3) и некровные родственники (НР) (4 человека) также выделены в отдельные группы.

В одной семье обследованы дедушка и бабушка пробанда по материнской линии, но при количественном подсчете показателей по группам их данные не учитывались.

Возрастно-половой состав обследованных представлен в табл.1. Особенностью его было то обстоятельство, что взрослые больные БА были исключительно женщины, тогда как среди детей явно преобладали мальчики (5 из 6), которые, по данным литературы,

больше склонны к развитию гиперчувствительности бронхов и более высокому уровню атопии [11].

Диагноз БА устанавливался в соответствии с критериями Международного консенсуса 1992 г. За исключением одной больной, получавшей стероиды с самого начала заболевания, у всех пациентов при ранее проведенных аллергологических тестах подтверждена атопия. Пищевая и бытовая аллергия выявлена у 12, пылевая — у 10, медикаментозная — у 5 больных. Из 14 больных женщин у 1 была стабильная многолетняя ремиссия, в 6 случаях течение БА было легким эпизодическим, в 5 — среднетяжелым, в 2 — тяжелым с формированием стероидозависимости.

В группе "потомков" у 8 из 11 (6 представителей 2-го поколения и 2 — 3-го) при обследовании или в анамнезе выявлялись признаки аллергизации: у 3 — аллергический ринит, у 2 — атопический дерматит, у 2 — пищевая аллергия. Из 3 оставшихся у 1 определялась лимфаденопатия, еще у 1 — туберкулезная интоксикация на фоне выража туберкулиновых проб (оба их 3-го поколения). Один мальчик из группы "потомков" был практически здоров. Из 3 детей-сисбсов одна девочка была практически здорова, у двух других (брат и сестра больного К., 12 лет) имелась пищевая аллергия, у мальчика — в сочетании с аллергическим ринитом и затянувшимся аллергическим бронхитом.

Таблица 1

Возрастно-половая характеристика

Обследованные	Число больных	До 17 лет		20–30 лет		31–40 лет		41–50 лет		>50 лет	
		м.	ж.	м.	ж.	м.	ж.	м.	ж.	м.	ж.
Больные	20	5	1	—	3	—	3	—	5	—	3
Потомки	11	7	1	—	1	—	2	—	—	—	—
Родители	6	—	—	1	1	—	—	1	1	1	1
Сибсы	3	1	2	—	—	—	—	—	—	—	—
Другие родственники	5	—	—	—	—	2	—	1	1	1	—

Примечание. м. и ж. соответственно мужчины и женщины.

У родителей больных БА признаков бронхиальной обструкции не было, но те или иные аллергозы или аутоиммунная патология выявлены в каждой из обследованных 3 пар: в одном случае — у отца ревматоидный артрит, во втором — у матери аллергический ринит и крапивница, в третьем — у отца рецидивирующий микоз стоп, у матери — аллергический ринит и отягощенная наследственность по ревматизму. Дедушка пробанда из семьи С. страдал ревматическим пороком сердца, бабушка — гипертонической болезнью II стадии с эпизодами медикаментозной аллергии в прошлом в виде анафилактической реакции.

Заболеваний аллергического генеза у НР не было, в 2 случаях диагностирована ИБС, в 1 — хронический необструктивный бронхит, в 1 — хронический пиелонефрит.

Обследование всех членов семьи проводилось одновременно с использованием эпидемиологических, общеклинических, инструментальных и лабораторных методов. Разработанная анкета позволила получить сведения о родословной, образе жизни семьи с особенностями питания, влиянии табакокурения и алкоголя,

физической активности и психологическом микроклимате, данные о перенесенных заболеваниях, течении ante- и постнатального периода, учитывалась масса тела при рождении и характер вскармливания, аллергологический и профессиональный анамнез. Клиническое обследование включало осмотр пульмонолога и педиатра, спирографию, ЭКГ. Кроме клинического анализа крови определяли уровень IgA, M и G по Манчини, IgE иммуноферментным методом и показатели системы перекисного окисления липидов — антиоксидантной защит (ПОЛ-АОЗ) — содержание малонового диальдегида (МДА) и интегральный показатель антиоксидантной активности [4,6] (АОА).

Все анализируемые нами ФР были условно разделены на 3 группы:

- биологические: отягощенная по аллергозам наследственность, низкая масса тела при рождении, вирусные, паразитарные и грибковые инфекции, пневмонии на 1-м году жизни, сопутствующие заболевания желудочно-кишечного тракта;
- внешнесредовые: воздействие табачного дыма, алкоголя, химических агентов, особенности питания

Таблица 2

Частота (в %) ФР среди обследованных

Фактор	Больные (n=20)	Потомки (n=11)	Родители (n=6)	Сибсы (n=3)	Другие родственники (n=3)
Биологические:					
отягощенный семейный анамнез по аллергозам	57,9	100	50	100	
малая масса тела при рождении	50	10			
Вирусные инфекции:					
герпес	47,4	50	33		25
краснуха	21			25	
ветряная оспа	26,3	20	33	100	50
паразитарные и грибковые инфекции	57,9	80	50	67	50
Внешнесредовые:					
искусственное вскармливание	83,3	50		33	
курение	68,4	80	100	66,7	100
алкоголь			50		25
досаливание пищи	26	10	33	33	25
дефицит рыбы в рационе	36	30	33	100	25
химические агенты	16		33		
длительная антибактериальная терапия	31,6				
Психосоциальные:					
низкий	73,7	50	33	100	25
напряженный микроклимат в семье	52,6	20	67	67	50
стрессовые ситуации в прошлом	57,9	40	50		75

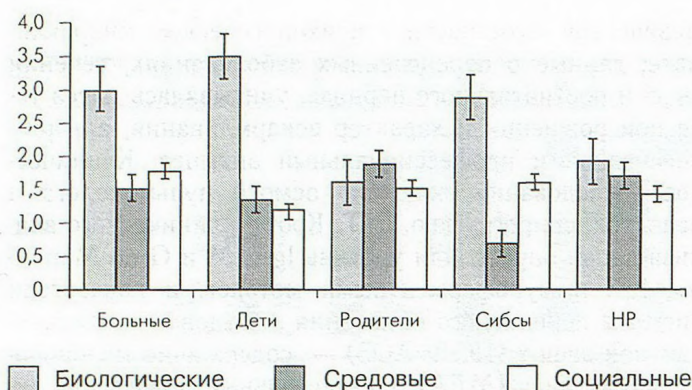


Рис. 2. Среднее число ФР на 1 обследованного

(искусственное вскармливание, досаливание пищи и дефицит рыбы в рационе), эпизоды длительной антибактериальной терапии;

- психосоциальные: низкий материальный доход, отсутствие благоприятного микроклимата в семье, стрессовые ситуации в прошлом.

В результате проведенного анализа оказалось, что у каждого обследованного имеется от 1 до 6 различных ФР. Среднее число биологических, внешнесредовых и психосоциальных ФР, приходящихся на одного обследованного из каждой группы, представлено на рис. 2. Видно, что у больных БА, их потомков и сибсов значительно преобладают биологические факторы, тогда как у родителей больных на первом месте оказались внешнесредовые ФР.

Сопоставление частоты каждого из биологических ФР по группам (табл. 2) показывает, что половина детей больных БА родились с массой тела менее 3 кг, тогда как среди "потомков", не имеющих клинических признаков бронхиальной обструкции, этот ФР зафиксирован только у 1 обследованного, а в остальных группах вообще отсутствовал. Рецидивирующей герпетической инфекцией страдали почти одинаково часто и больные БА, и их потомки, большинство которых также имели аллергические заболевания, а у родителей, сибсов и НР герпетические высыпания в анамнезе встречались значительно реже. У 9 обследованных (опять-таки самих больных БА и их потомков) выявилось последовательное сочетание двух перенесенных вирусных инфекций: герпес и ветряная оспа (5), герпес и краснуха (2), краснуха и ветряная оспа (2), в то время как представители других групп перенесли каждый не более одного из перечисленных заболеваний.

Паразитарные и грибковые инфекции на момент обследования и в прошлом выявлены более чем у половины всех обследованных и в 80% в группе "потомков". Причем, если аскаридоз и энтеробиоз наблюдались у всех членов семьи, то лямблиоз — у больных БА и их потомков.

Те или иные заболевания желудочно-кишечного тракта (хронический гастрит, гастроуденит, хронический холецистит и язвенная болезнь), по поводу которых они ранее обследовались и лечились (с соответствующими записями в амбулаторных картах),

имелись у 22 из 45 обследованных. В семьях, где БА страдали несколько человек, хронический гастроуденит выявлялся у всех обследованных членов семьи, а в случае проведения серологического исследования обнаруживались антитела к *Helicobacter pylori*. Что касается отягощенного семейного анамнеза, то, по нашим данным, этот ФР не имел решающего значения в манифестации БА, так как на аллергические заболевания у родителей указывали почти с одинаковой частотой больные БА и их родители (58 и 50%), бронхоспастические реакции отсутствовали у потомков и сибсов, семейный аллергологический анамнез у которых был отягощен в 100% случаев. Предрасположенность к БА передавалась в основном по женской линии и только в 3 (11,6%) случаях — по мужской.

Среди внешнесредовых ФР доминировали по частоте курение и искусственное вскармливание. В нашем исследовании грудное молоко до 6 мес получал только 1 из больных БА, половина детей из группы "потомков" и 2 из 3 сибсов. Курили в обследованных семьях все родители, а 80% детей и внуков и 68% самих больных БА регулярно подвергались воздействию табачного дыма. Треть больных БА отмечали длительную антибактериальную терапию в анамнезе, а 16% (в группе родителей — 33%) работали в контакте с различными химическими агентами (концентрированные кислоты, хлорамин). Обращает внимание, что половина обследованных родителей отмечали факт частого употребления алкоголя. Это были оба родителя из семьи Н., где БА болели 4 из 5 их прямых потомков и отец троих детей (семья К.), каждый из которых имел клинические признаки аллергии.

Выяснение особенностей пищевого рациона показало, что, несмотря на проживание в приморском климате, только 2 (10,5%) из всех больных БА и 3 из группы "потомков" (30%) употребляли морскую рыбу 2 раза и более в неделю. Около одной трети обследованных (исключение — потомки) досаливали пищу.

По материальному положению большинство семей (7 из 12) можно отнести к малообеспеченным, при этом в группе больных лиц с низким материальным доходом было в 1,5 раза больше, чем среди их потомков. Видимо, поэтому и напряженную обстановку в семье, безусловно, поддерживаемую финансовыми

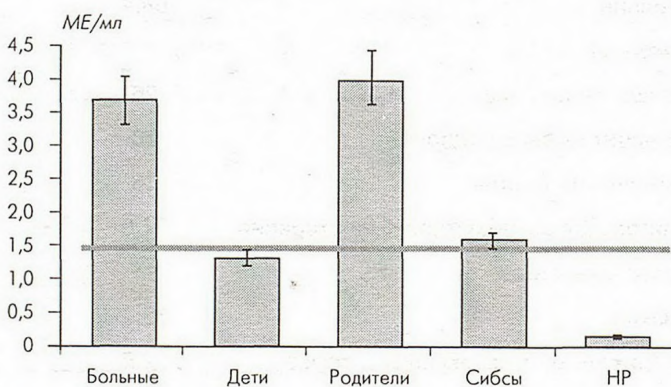


Рис. 3. Содержание Ig E.

трудностями, сами больные отмечали в 2,5 раза чаще, чем их взрослые дети.

Содержание IgE было повышено у всех больных БА, кроме 3 получавших стероидную терапию. Средний уровень (рис.3) был в 2 раза выше нормы, но еще более высокой оказалась гиперпродукция IgE у родителей больных. При этом, если у больных БА в 26,3% случаях гиперпродукция IgE сочеталась со значительным снижением IgA, что, как известно, способствует клинической манифестации и прогрессированию аллергозов, то у родителей такая неблагоприятная ситуация не отмечена. В группе "потомков" только у одного мальчика (Ф., 7 лет) с клиникой туберкулезной интоксикации имелось снижение Ig всех трех классов (А, М и G) при нормальном содержании IgE и эпизодическом проявлении пищевой аллергии в анамнезе. Бабушка мальчика по линии матери страдала тяжелой БА, а у отца выявлены признаки вторичного иммунодефицита с рецидивирующим инфекционным синдромом и низким уровнем Ig A и M.

У одного из сибсов на фоне затянувшегося аллергического бронхита с вероятной трансформацией в БА обнаружена гиперпродукция IgE и дефицита IgA.

Дисбаланс в системе ПОЛ-АОС в виде тенденции к снижению уровня антиоксидантной защиты прослеживался у всех групп обследованных (рис.4), за исключением родителей больных БА, у которых уровень АООА был даже несколько выше нормы ($0,1 > p > 0,05$).

Таким образом, в семьях больных БА достаточно широко распространены различные неблагоприятные

ФР, формирующие образ жизни семьи и отдельных ее членов и определяющие в конечном итоге проявление фенотипических признаков, как при наличии наследственной предрасположенности, так и при отсутствии на нее явных указаний.

Значительная гиперпродукция IgE, выявленная у родителей и свидетельствующая о скрытой атопии, могла быть инициирована микозами и гельминтозами либо аутоиммунной патологией (как у больного Н. с ревматоидным артритом). Существенную роль в сенсibilизации организма играет, по-видимому, и кампилобактериоз, что связано с морфологической близостью воспаления слизистой оболочки дыхательного и пищеварительного тракта и способностью, содержащихся в подслизистом слое клеток, продуцировать IgE [5]. К повышению продукции IgE приводит и курение, у курящих, кроме того, ослаблен фагоцитоз, снижен синтез IgA, М и G [3]. Профессиональный контакт с неаллергенными дезинфицирующими веществами также может индуцировать гиперпродукцию IgE с сенсibilизацией к распространенным аэроаллергенам [14]. Комбинация уже имеющейся атопии с вдыханием химических агентов представляет значительную вероятность заболевания БА. Так, вдыхание хлорамина сыграло, возможно, решающую роль в возникновении БА у двоюродных сестер 54 и 55 лет из семьи Б., где наследственной отягощенности по аллергозам выявить не удалось, но у одной из сестер определялась гиперпродукция IgE на фоне рецидивирующей герпетической инфекции, у другой, принимающей регулярно ингаляционные стероиды, уровень IgE был нормальным.

Алкоголь обычно не упоминается среди определенных ФР развития БА, но, учитывая его разрушающее воздействие на механизмы местной защиты органов дыхания (снижение активности реснитчатого эпителия, растворение сурфактантов, угнетение функции альвеолярных макрофагов), подавление синтеза печенью сывороточного протеазного ингибитора (L-рt), фагоцитоза и антителообразования [1], следует ожидать снижения резистентности к инфекциям и другой иммунной патологии, как у лиц, злоупотребляющих алкоголем, так и у их потомства.

В условиях неблагоприятного воздействия внешнесредовых ФР и формирующейся сенсibilизации становится вполне объяснимой ответная реакция организма родителей больных БА в виде относительного повышения антиоксидантной защиты. Напряженность компенсаторных механизмов является, очевидно, фактором, сдерживающим манифестацию БА уже в этом поколении.

Вирусные инфекции могут оказывать на развитие БА и других аллергозов сложное воздействие. Существует гипотеза, что контакт с микробами и вирусами ребенка 1-го года жизни предохраняет его от формирования в дальнейшем аллергического фенотипа [11]. С этой точки зрения более гигиенические условия жизни в современных малых семьях могут способствовать увеличению распространенности БА

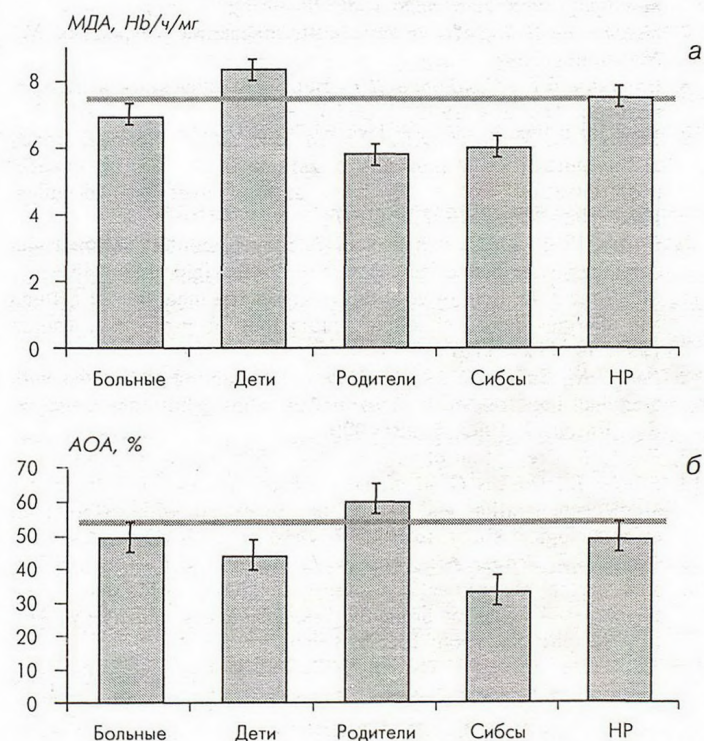


Рис.4. Состояние системы ПОЛ-АОС.

а — содержание малонового диальдегида (МДА), б — показатель антиоксидантной активности (АООА)

в развитых странах. Активизируя 1-й тип Т-хелперного ответа и подавляя 2-й тип, ответственный за выработку преимущественно IgE, вирусы и бактерии защищают организм от развития сенсибилизации. В то же время серьезные респираторные инфекции и особенно пневмонии на 1-м году жизни ассоциируются с последующим возникновением БА [15]. Респираторные вирусы могут вызывать как транзиторный, так и хронический иммунодефицит, обусловленный недостатком IgA, снижая выработку α -интерферона, инициировать длительный и выраженный подъем IgE, что приводит к развитию atopической предрасположенности у ранее здоровых лиц [2], при рецидивировании в 29,6% приводит к формированию БА [7,8], что, несомненно, увеличивает риск заболевания БА и другими аллергиями у наблюдавшихся нами больных БА и их потомков, имеющих наследственную отягощенность и другие ФР. Среди последних ведущую роль сыграло, как можно предполагать, курит ли беременная мать или находящийся рядом отец, развивается дисбаланс в системе протеазы — антипротеазы, усиливается процесс дегрануляции тучных клеток, повреждается мукоцилиарный транспорт, что приводит к формированию гиперреактивности бронхов и склонности к бронхоспастическим реакциям. Риск заболеть БА в этих условиях увеличивается для младенцев в 1,5–3 раза [12]. Решающее значение в манифестации БА у детей из семей с наследственной отягощенностью могут оказать малая масса при рождении и искусственное или раннее смешанное вскармливание. Длительное вскармливание грудным молоком препятствует формированию аллергического фенотипа. Так, в одной из обследованных нами семей девочка 10 лет, мать и брат которой страдали БА, при клинико-иммунологическом обследовании оказалась практически здоровой, что нельзя не увязать с продолжительным (до 2 лет) естественным вскармливанием. Следует отметить, что никто из членов этой семьи не курил.

Благоприятную почву для возникновения бронхоспастических реакций создают в дальнейшем и характер питания, не обеспечивающий достаточную антиоксидантную защиту, и стабильность биомембран из-за низкого содержания в рационе входящих в состав жира морских рыб жирных кислот класса омега-3. Последние способны снижать продукцию лейкотриенов и цитокинов и тем самым контролировать воспаление. В популяционных исследованиях показано, что у детей, употребляющих рыбу более 1 раза в неделю, риск заболеть БА на 30–70% меньше [12].

Возможно, избыток натрия в пище вследствие привычного досаливания, которое в группе больных БА отмечалось в 2,5 раза чаще, чем среди потомков, не имеющих признаков бронхиальной обструкции, так-

же сыграло свою негативную роль в формировании гиперреактивности и повышении тонуса гладкой мускулатуры бронхов [10], что в сочетании с отрицательными эмоциями вследствие напряженной обстановки в семье могло спровоцировать приступ удушья.

Проведенные исследования в семьях больных БА указывают на неоднозначность воздействия различных факторов в развитии БА. Как следует из вышеизложенного, первичная профилактика БА должна быть многофакторной и, помимо устранения всевозможных бытовых аллергенов в семьях с отягощенным в отношении аллергозов семейным анамнезом, предусматривать исключение контакта с табачным дымом, коррекцию питания и санацию желудочно-кишечного тракта, а также создание благоприятного микроклимата в семье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аверьянова Л.А., Пятов М.Д., Фомина В.Г. Об иммунологической реактивности больных хроническим алкоголизмом. Тер. арх. 1979; 3: 59–60.
2. Вартамян Р.В. Клинико-патогенетические закономерности респираторно-синцитиального вирусного заболевания с обструктивным синдромом у детей раннего возраста: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 1983.
3. Голуб Н.И. Влияние курения на состояние иммунитета и антипротеазную защиту. Тер. арх. 1996; 1: 64–66.
4. Гончаренко М.С., Латинова А.Н. Метод оценки перекисного окисления липидов. Лаб. дело 1985; 1: 60–61.
5. Калинина Е.П., Колганова Н.А., Фурман И.Е. и др. О сочетанном поражении слизистых оболочек бронхов и желудочно-кишечного тракта при atopическом синдроме и крапивнице. Пульмонология 1994; 4: 37–39.
6. Клебанов Г.И., Бабенкова И.В. и др. Оценка антиоксидательной активности плазмы крови с применением желточных липопротеинов. Лаб. дело 1988; 5: 59–62.
7. Постовит В.А. Детские каплевые инфекции у взрослых. М.: Медицина; 1982.
8. Чучалин А.Г., Солдатов Д.Г. Вирусная инфекция в пульмонологии. Тер. арх. 1992; 3: 3–15.
9. Evans I.R., Mullally D.L., Wilson R.W. et al. National trends in the morbidity and mortality of asthma in the US: prevalence, hospitalization and death from asthma over two decades, 1965–1984. Chest 1987; 1: 65–74.
10. Burney P.A. A diet rich in sodium may potentiate asthma: epidemiological evidence for a new hypothesis. Ibid. 143–148.
11. Martinez F.D. Role of viral infections in the inception of asthma and allergies during childhood: could they be protective. Thorax 1994; 49: 1189–1191.
12. Peat J.K., Salome C.M., Woolcock A.J. Factors associated with bronchial hyperresponsiveness in Australian adults and children. Eur. Respir. J. 1992; 5: 921–929.
13. Peat J.K. Prevention of asthma. Ibid. 1996; 9: 1545–1555.
14. Preller L., Doekes G. et al. Disinfectant use as a risk factor for atopie sensitization and symptoms consistent with asthma: an epidemiological study. Ibid. 1407–1413.
15. Weiss S.T., Tager I.B., Munoz A., Speizer F.E. The relationship of respiratory infections in early childhood to the occurrence of increased levels of bronchial responsiveness and atopie. Am. Rev. Respir. Dis. 1985; 131: 573–578.

Поступила 20.09.2000