**Середина, Елена Евгеньевна. Прогноз и возможность дифференцированного подхода к профилактике аллергии у детей первого года жизни из групп высокого риска по аллергопатологии : диссертация ... кандидата медицинских наук : 14.01.08 / Середина Елена Евгеньевна; [Место защиты: ГОУВПО "Смоленская государственная медицинская академия"].- Смоленск, 2011.- 152 с.: ил.**

ГОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации

*На правах рукописи*

04201161600

СЕРЕДИНА ЕЛЕНА ЕВГЕНЬЕВНА

ПРОГНОЗ И ВОЗМОЖНОСТЬ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО ПОДХОДА К ПРОФИЛАКТИКЕ АЛЛЕРГИИ У ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ ИЗ ГРУПП ВЫСОКОГО РИСКА ПО АЛЛЕРГОПАТОЛОГИИ

14.01.08 — педиатрия

ДИССЕРТАЦИЯ на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор Яйленко Анна Андриановна



Смоленск - 2011

ОГЛАВЛЕНИЕ СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ ВВЕДЕНИЕ

1. ГЛАВА. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1. 1. Особенности формирования иммунитета плода при различных патологических состояниях у матери.

1. 2. Основные клинические проявления и возможности

профилактики аллергии на первом году жизни.

1. ГЛАВА. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. СТАТИСТИЧЕСКАЯ ОБРАБОТКА МАТЕРИАЛА.

2. 1. Клинические методы исследования

2. 2. Инструментальные методы исследования

2. 3. Иммунологическое обследование

1. 4. Методы статистической обработки
2. ГЛАВА. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3. 1. Состояние здоровья и особенности течения беременности у

женщин с отягощенным аллергоанамнезом.

3. 2. Особенности течения родов и послеродового периода у

женщин с отягощенным аллергоанамнезом.

3. 3. Клинические особенности ранней неонатальной адаптации

детей матерей с отягощенным аллергоанамнезом.

3. 4. Результаты клинического мониторинга детей в возрасте 3-х

месяцев.

3. 5. Результаты клинического мониторинга детей в возрасте 6-

ти месяцев.

3. 6. Результаты клинического мониторинга детей в возрасте 12-

ти месяцев.

3. 7. Информативность и прогностическая значимость факторов

з

риска развития атопического дерматита у детей раннего возраста. 88

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ 108

[ВЫВОДЫ 136](#bookmark5)

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 13 8

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 13 9

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ АтД - Атопический дерматит

АГ - Артериальная гипертензия

ВОЗ - Всемирная организация здравоохранения

ДГЩЖ - Диффузная гиперплазия щитовидной железы

ДК - Диагностический (прогностический) коэффициент

ДПНЖК - Длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты ЗВУР - Задержка внутриутробного развития

ИГВ - Исключительно грудное вскармливание

ИФА - Иммуноферментный анализ

ЛПУ - Лечебно-профилактическое учреждение

МКАТ - Моноклональные антитела

НЦД - Нейроциркуляторная дистония

ПОЛ - Перекисное окисление липидов

ППИ - Плодово-плацентарный индекс

УЗИ - Ультразвуковое исследование

ХВУГ - Хроническая внутриутробная гипоксия

ХФПН - Хроническая фетоплацентарная недостаточность

ЦНС - Центральная нервная система

AR - Атрибутивный риск

J - Критерий Кульбака

SCORAD - Scoring of Atopic dermatitis

RR - Относительный риск

ВВЕДЕНИЕ

Аллергопатология является одной из актуальных проблем современной медицины. Непрерывный рост аллергических болезней у детей, регистрируемый во всем мире, привлекает внимание педиатров и аллергологов. Нынешнее столетие характеризуется непрерывно быстрым ростом аллергии, как в нашей стране, так и за рубежом. По данным ВОЗ аллергические болезни регистрируется у 40% населения земного шара. Научные исследования указывают, что дебют аллергии у 65% детей наблюдается на первом году жизни [1, 6, 8, 10, 12, 13, 17, 20, 50, 60, 86, 126].

Прогрессирующий рост аллергопатологии, раннее начало и неблагоприятное течение, увеличение числа случаев летальных исходов от анафилактического шока и острых токсико-аллергических реакций, являются главными аспектами, определяющими актуальность данной проблемы.

Одним из главных доказанных причинно-значимых факторов риска аллергии у детей является наследственная отягощенность атопическими заболеваниями по линии материи и отца [8, 10, 12, 13, 15, 20, 48, 78].

Первой стартовой аллергической реакцией у детей раннего возраста является пищевая аллергия. Наиболее значимыми и распространенными пищевыми аллергенами у детей в младенческом возрасте являются белок коровьего молока, яйца, сои, глютен злаковых культур [7, 26, 27, 29, 36, 42, 121]. С этими аллергенами связано появление кожных, желудочно-кишечных и респираторных проявлений аллергии. Согласно литературным данным у 90% детей-атопиков выявляется сенсибилизация к белку коровьего молока, в 50% случаев дебют аллергических проявлений приходится на первые месяцы жизни [23, 31, 44, 65, 66, 76, 109, 133].

Причину раннего дебюта аллергии у детей ряд исследователей объясняют влиянием неблагоприятных факторов в периоде внутриутробного развития [22, 33, 34, 41, 61, 77, 106]. Определяющую роль среди этих факторов играют соматические заболевания матери, осложненное течение беременности, родов, раннего неонатального периода, а также ранний

б

перевод ребенка на смешанное и искусственное вскармливание [14, 32, 41].

Учитывая, что организм матери является для плода непосредственной окружающей средой, соматические заболевания матери, неблагоприятные факторы окружающей среды, действующие на беременную, осложненное течение беременности и родов могут привести к изменениям в иммунной системе самой женщины, а также к антигенной стимуляции плода еще в период внутриутробного развития [22, 45, 127]. Связано это с

патологическими изменениями плаценты при осложненном течении беременности, которые способствуют прохождению ряда материнских клеток и цитотоксических антител к плоду, в том числе и иммуноглобулинов, ответственных за аллергический процесс [47, 128]. В случае повреждения плацентарного барьера нарушается избирательное распознавание различных классов иммуноглобулинов матери, и они беспрепятственно поступают в кровоток плода [23, 45, 46, 138].

Немногочисленные результаты исследований в отечественной и зарубежной литературе указывают на то, что плод может синтезировать специфические Ig Е к пищевым антигенам и формировать Т-клеточный ответ к белкам молока и яйца [62, 69, 138]. Другие исследователи опровергают значение внутриутробной сенсибилизации в индуцированной аллергии, поэтому проблема возможности и характера иммунологического ответа плода на пищевые и другие аллергены нуждается в дальнейшем исследовании [Yabuhara A. et al., 1997].

Кроме того, недостаточно изучены механизмы внутриутробной сенсибилизации плода, их влияние на ранний дебют аллергопатологии на первом году жизни. Это относится и к вопросу комплексной оценки степени риска развития аллергопатологии и возможности выделения новорожденных в группы высокого риска по развитию аллергических заболеваний. В то же время, первостепенную роль в первичной профилактике аллергии играет раннее прогнозирование риска развития аллергических заболеваний у детей на первом году жизни. Индивидуальный подход к детям из группы риска уже в периоде новорожденное™, выбор мер первичной профилактики на первом году жизни позволит отсрочить время развития, снизить частоту аллергопатологии, повысить индекс здоровья детей первого года и проводить рациональную реабилитацию этих детей.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить информативность факторов риска и возможность использования их суммарного показателя для раннего прогнозирования развития аллергии у детей первого года жизни из групп высокого риска по аллергопатологии с целью предупреждения или отсрочки дебюта аллергических заболеваний.

ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Изучить особенности соматической патологии, течения беременности, родов, раннего послеродового периода, состояния фето-плацентарной системы у женщин с аллергопатологией.
2. Оценить характер ранней адаптации у новорожденных и состояние здоровья детей первого года жизни с отягощенным аллергоанамнезом.
3. Установить частоту и характер аллергопатологии у детей первого года жизни с отягощенным аллергоанамнезом.
4. Выявить взаимосвязь между реализацией предрасположенности к атопии и уровнем IgE в сыворотке крови матери, пуповине и новорожденного.
5. Определить информативность и рассчитать суммарный показатель факторов риска в целях объективизации прогноза аллергопатологии у детей первого года жизни.
6. С учетом полученных данных предложить комплекс практических рекомендаций по первичной профилактике аллергии у детей из групп высокого риска по аллергопатологии.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА ИССЛЕДОВАНИЯ Впервые:

доказано, что IgE-опосредованная аллергопатология у матерей сопровождается более тяжелым течением беременности, родов,

формированием ХФПН, ХВУГ, является фактором высокого риска развития аллергопатологии, в частности АтД у их детей на 1 -м году жизни;

* проведена сравнительная математическая оценка вклада анамнестических, клинических, лабораторных данных в реализации аллергии у детей матерей с аллергопатологией;

прогностически значимые факторы риска ранжированы по их информативности с расчетом суммарного показателя, что позволяет объективизировать выделенные группы риска по развитию аллергопатологии в периоде новорожденности, составить индивидуальный прогноз и осуществлять профилактику;

* установлена более высокая прогностическая значимость для реализации атопии у детей из группы высокого риска повышенного уровня IgE в сыворотке крови матери и новорожденного, чем в сыворотке пуповинной крови.

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ

1. Использован многофакторный подход, позволивший

объективизировать выделение группы высокого риска развития АтД у детей на 1-м году жизни.

1. Определены высокоинформативные факторы риска развития АтД у детей, что, с учетом возможности устранения воздействия управляемых факторов риска, при правильной организации индивидуальной профилактики, позволит уменьшить вероятность заболевания.
2. Показана необходимость исследования уровней IgE как в сыворотке крови матери, так и в сыворотке крови новорожденных на 4-е сутки жизни в целях прогноза развития аллергопатологии на 1-м году жизни, в связи с их более высокой информативностью, в сравнении с уровнем IgE в сыворотке пуповинной крови.
3. Внедрение результатов исследования в работу ЛІТУ позволит повысить эффективность мероприятия по первичной профилактике аллергопатологии у детей первого года жизни из групп высокого риска, оптимизировать тактику

их ведения на различных этапах, что приведет к существенному снижению экономических затрат в ходе обследования и наблюдения этих групп детей. ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ

1. IgE-опосредованная аллергопатология у матерей, сопровождаемая отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом, формированием ХФПН, является фактором высокого риска развития аллергопатологии, в частности АтД, у их детей на 1-м году жизни.
2. В качестве факторов риска развития аллергопатологии на 1-м году жизни более информативны показатели уровней IgE как в сыворотке крови матери, так и в сыворотке крови новорожденных на 4-е сутки жизни, чем уровень IgE в сыворотке пуповинной крови.
3. Уровень информативности факторов риска и их суммарный показатель могут быть использованы в качестве достоверных критериев для формирования группы высокого риска развития АтД у детей на 1-м году жизни.

ВНЕДРЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ В ПРАКТИКУ

Результаты исследования апробированы и внедрены в практику родильного дома МЛПУ КБ № 1 г. Смоленска, включены в материалы лекций и занятий со слушателями на кафедре педиатрии ФПК и і И 1C Смоленской государственной медицинской академии.

АПРОБАЦИЯ РАБОТЫ

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на конференции молодых ученых Смоленской государственной медицинской академии (2008 г.), на заседаниях проблемной комиссии по материнству и детству СГМА (2008, 2009 гг.), Смоленской областной конференции врачей акушеров-гинекологов и педиатров (2008 г.), совместном заседании кафедр педиатрии ФПК и ППС, акушерства и гинекологии ФПК и ППС, госпитальной педиатрии с курсом неонатологии ФПК и ППС, поликлинической педиатрии, пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии, детских болезней лечебного и стоматологического факультетов Смоленской государственной медицинской академии (2010 г.).

По теме диссертации опубликовано 6 печатных работ, в том числе 3 - в журналах, рекомендованных ВАК РФ.

ОБЪЕМ И СТРУКТУРА ДИССЕРТАЦИИ

Диссертация изложена на 152 страницах машинописного текста, иллюстрирована 44 таблицами и 12 рисунками. Состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы. Список литературы содержит 141 источников, из которых 49 отечественных и 92 зарубежных авторов.

выводы

1. У женщин с IgE-опосредованной аллергопатологией (IgE >100 МЕ/мл) в структуре соматической патологии преобладала сердечно­сосудистая патология (АГ, НЦД) - в 46,3%, патология ЖКТ (хронический гастрит, язвенная болезнь желудка и 12-ти перстной кишки) - в 26,8% случаев. В структуре патологии беременности, родов и послеродового периода у этих женщин превалировали: искусственное прерывание беременности (44,0%>), гинекологические воспалительные заболевания (44,0%о), угроза прерывания беременности (44,0%), гестоз средней степени тяжести (7,3%>), оперативное родоразрешение (24,4%>), полное плотное прикрепление плаценты (17,0%>), эндометрит (7,3 *%),* выскабливание полости матки (31,7%>). В этой же группе женщин воспалительные и инволютивно- дистрофические изменения в плаценте были более выражены и встречались в 75,7%о и 48,4%о случаев, соответственно.
2. Период ранней адаптации у новорожденных с IgE-опосредованной аллергопатологией у матерей достоверно чаще характеризовался дизадаптационными реакциями, обусловленными ХВУГ плода (46,5%>), перинатальным поражением ЦНС (29,2%) и, возможно, большей антигенной нагрузкой за счет ХФПН, которая выявлялась у *15,7%* матерей данной группы. В дальнейшем на первом году жизни дети матерей с IgE- опосредованной аллергопатологией имели достоверно низкий индекс здоровья (0,48 против 0,82 у детей контрольной группы).
3. Частота аллергопатологии у детей первого года жизни была достоверно выше при IgE-опосредованной аллергопатологии у матери и составила 91,0%. В структуре данной патологии превалировал АтД (80%>). У детей данной группы отмечался более ранний дебют АтД (у 60%) в первые 3 месяца жизни) и большая выраженность клинических проявлений, что обусловлено нарушениями иммунорегуляции у этих детей, начиная с внутриутробного периода.
4. Исследование IgE в сыворотке крови матери (в III триместре), пуповинной крови и новорожденных на 4-е сутки жизни выявило достоверное повышение уровня IgE в сыворотке крови новорожденных при IgE - опосредованной аллергии у матери (р<0,05). В раннем неонатальном периоде уровень IgE был повышен в 4,2 раза чаще у детей, которые в дальнейшем имели проявления АтД на первом году жизни, чем в группе сравнения (р<0,01). Исследование уровня IgE в сыворотке крови пуповины не выявило достоверных различий в группах (р>0,05).
5. Расчет относительного (RR), атрибутивного риска (AR), информативности факторов риска (J) развития АтД позволил выделить среди них наиболее информативные, к которым относятся: раннее (до 4-х месяцев) введение первого прикорма (J 2,9), повышенный уровень общего IgE в сыворотке крови матери (J 2,5), количество повторных (>Ш) беременностей (J
6. , неполная семья (J 2,2), наличие бронхиальной астмы у матери (J 1,5), повышенный уровень общего IgE в сыворотке крови новорожденного на 4-е сутки жизни (J 1,5), признаки ЗВУР у новорожденного (J 1,1), позднее прикладывание к груди в роддоме (J 1,1), грудное вскармливание только до
7. х месяцев (J 1,0).
8. Расчет и учет пороговых сумм диагностических (прогностических) коэффициентов (ДК) позволил определить группу высокого риска но развитию АтД при сумме ДК выше 42,0 баллов. Минимальный риск развития АтД имеют дети при сумме ДК менее 9,0 баллов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При формировании группы высокого риска по развитию аллергопатологии на 1-м году жизни следует учитывать наличие и характер аллергопатологии матери, особенности течения беременности, родов, ранней неонатальной адаптации. Наибольший вклад в развитие аллергопатологии вносят: раннее (до 4-х месяцев) введение первого прикорма, повышенный уровень общего IgE в сыворотке крови матери, количество повторных (>Ш) беременностей, наличие неполной семьи, бронхиальной астмы у матери, повышенный уровень общего IgE в сыворотке крови новорожденного на 4-е сутки жизни, признаки ЗВУР у новорожденного, позднее прикладывание к груди в роддоме, грудное вскармливание только до 3-х месяцев.
2. В целях повышения объективизации формирования группы высокого риска по аллергопатологии необходимо проводить исследования уровней IgE в сыворотке крови матери в III триместре беременности и новорожденного на
3. е сутки жизни.
4. По результатам расчета суммарного диагностического (прогностического) коэффициента можно более объективно выделять группу высокого риска (при сумме баллов ДК более 42,0 баллов) по развитию аллергопатологии на первом году жизни с разработкой индивидуальной профилактической программы, включающей раннее прикладывание ребенка к груди, с исключением докорма стандартными адаптированными молочными смесями, длительное грудное вскармливание, введение прикормов не ранее 5-ти месячного возраста, контроль окружающей среды, исключающий пассивное курение.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аллергология и иммунология: Национальное руководство / Под ред. Р. М. Хаитова, Н. И. Ильиной. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 656 с.
2. Абольян JI. В. Динамика распространенности ірудного вскармливания в РФ / Л. В. Абольян, Н. А Геппе., А. Д. Бузуруков // Вопросы детской диетологии. - 2007. - Т.5, №3. - С. 5-8.
3. Абольян Л. В. Общественные группы материнской поддержки и их работа по охране, поддержке и поощрению грудного вскармливания / Л. В. Абольян, Л. Н. Дакинова, Л. И. Мозжухина. - М., 2006. - 100 с.
4. Алиментарная профилактика пищевой непереносимости у новорожденных и детей первого года жизни, находящихся на грудном вскармливании: Информационное письмо №1. - М., 2005. — 13 с.
5. Алиментарная профилактика и диетотерапия атопического дерматита у детей первого года жизни, находящихся на естественном вскармливании: Методические рекомендации №13. - М., 2009. - 24 с.
6. Аллергические заболевания у детей и окружающая среда / Под ред. Ревякиной В. А., Нетребенко О. К. - М.: ООО «Нью Информ», 2005. — 240 с.
7. Алферов В. П. Пищевая непереносимость у детей / В. П. Алферов, Ф. В. Романюк, Л. Н. Пройда: Пособие для врачей. - СПб., 2007. - 67 с.
8. Атопический дерматит у детей: Пособие для врачей / Под ред. И. И. Балаболкина. - М., 2006. - 54 с.
9. Базовая помощь новорожденному - международный опыт / Под ред. акад. РАМН Н. Н. Володина, акад. РАМН Г. Т. Сухих. - М., «ГЭОТАР-Медиа», 2008.-203 с.