

Пренатальное и постнатальное назначение антибиотиков может быть причиной развития астмы в детском возрасте

Во многих странах астма представляет собой одно из наиболее часто встречающихся хронических заболеваний, распространенность которого достигает 13-20%. Помимо внешних факторов, способствующих развитию астмы, некоторые исследователи акцентируют внимание на вероятную роль некоторых антибактериальных препаратов (АП) в развитии заболевания. Подобное внимание объясняется отрицательным влиянием антибиотиков на состояние кишечной микрофлоры и иммунологический статус пациента. Выводы, присутствующие в публикациях, нередко противоречивы, а исследования, посвященные оценке использования антибиотиков в дородовом периоде, а также применения АП различных групп, весьма немногочисленны.

С целью оценки взаимосвязи применения антибиотиков во время беременности и в неонатальном периоде с развитием симптомов астмы, а также для исследования значения определенных групп АП, специалистами из Финляндии было выполнено популяционное, вложенное исследование, организованное по принципу «случай-контроль», источником информации для которого стали сведения, аккумулированные в национальных базах данных.

Материалы и методы исследования

Используемые в исследовании сведения были получены из национальных баз данных — Регистра отпускаемых по рецептам лекарственных средств, Специального регистра компенсации расходов и Популяционного регистра, ведение которых осуществляется учреждениями системы социального страхования, и Медицинского родового регистра национальной системы здравоохранения и социального развития. Сведения во всех базах данных взаимосвязаны между собой на основании уникального персонального идентификационного кода, который присваивается всем гражданам Финляндии непосредственно после рождения или получения разрешения на постоянное проживание.

Сведения об установленном диагнозе астмы получены из Специального регистра компенсации расходов, так как пациенты с тяжелыми и хроническими заболеваниями получают компенсацию расходов на амбулаторное лечение в объеме 72% или 100%. Внесение пациента в данную базу данных осуществляется на основании специального сертификата, заполняемого лечащим врачом, где указывается диагноз заболевания. Сведения о приобретении противоастматических средств и антибиотиков получены из Регистра отпускаемых по рецептам лекарственных средств, который функционирует с 1994 года. В базе данных присутствуют сведения обо всех выписанных препаратах, причем как противоастматические, как антибактериальные средства могут быть приобретены исключительно при наличии рецепта. Перинатальные факторы риска и детали материнского анамнеза получены из Медицинского родового регистра.

Из числа детей, родившихся в период с 1 января 1996 года по 30 апреля 2004 года, на окончание 2005 года у 22548 установлен диагноз астмы. Для каждого установленного случая астмы подбиралось 1 контрольное наблюдение на основании того же Медицинского родового регистра — ребенок, не страдающий астмой, родившийся в пределах ± 28 суток от даты родов пациента, аналогичного пола и появившийся на свет в той же самой местности. Дети, родившиеся в других странах, исключены из дальнейшего анализа.

Противоастматические средства, которыми обеспечивались пациенты, определены Клиническими руководствами, действующими на территории Финляндии, и рекомендациями службы социального страхования. При этом для 445 детей контрольной группы с момента рождения также приобретались противоастматические средства, однако без финансовой компенсации. Данные наблюдения были исключены из дальнейшего анализа, так как отсутствовали сведения о том, назначались ли данные препараты ребенку однократно, либо диагноз астмы не был верифицирован в соответствии с действующими рекомендациями. Всего было отобрано 6690 пар «случай-контроль», включенных в дальнейший анализ.

На следующем этапе исследования получены сведения обо всех АП, которые матери больных астмой детей приобретали во время беременности. Период беременности рассчитывался на основании даты родов и гестационного возраста, указанных в Медицинском родовом регистре. При отсутствии информации о гестационном возрасте (0,5%) продолжительность беременности принималась за 280 дней. Используемые во время беременности АП были сгруппированы следующим образом: пенициллины широкого спектра действия, цефалоспорины, макролиды, феноксиметилпенициллин, тетрациклины, триметоприм, в том числе в комбинации с сульфаниламидами, и фторхинолоны. АП других групп, даже если они назначались во время беременности, не учитывались при проведении анализа вследствие крайне редкого их использования.

С целью оценки постнатального влияния антибиотиков также получена информация об их приобретении или назначении детям с момента рождения вплоть до установления диагноза астмы. Применение антибактериальных средств в течение последних 6 месяцев до постановки диагноза астмы исключалось, так как в данный период первые симптомы заболевания нередко ошибочно трактуются как проявления инфекционно-воспалительных процессов, что служит поводом для некорректного назначения препаратов данной группы. АП также были сгруппированы следующим образом: амоксициллин, в том числе защищенные формы, макролиды, цефалоспорины, триметоприм в том числе в комбинации с сульфаниламидами, и феноксиметилпенициллин.

Впоследствии с целью оценки возможного независимого влияния на развитие астмы состояний, послуживших поводом к назначению АП, показания также были сгруппированы. Выделены следующие группы: инфекции, вызванные только грам-положительными микроорганизмами (ИГПМ), инфекции мочевыводящих путей (ИМВП) и сочетание ИГПМ/ИМВП.

Отдельно учитывались социальные, медицинские и перинатальные факторы риска.

Результаты

Среди матерей контрольной группы практически $\frac{1}{4}$ (24%) во время беременности принимали АП. В целом, назначение антибиотиков находилось в прямой взаимосвязи с наличием у матери симптомов астмы ($p=0,003$), курением ($p<0,001$) и наличием родов в анамнезе ($p<0,001$).

Применение во время беременности антибиотиков сочетается с увеличением риска развития астмы у детей (корректированный относительный риск [КОР] — 1,31; 95% доверительный интервал [ДИ] 1,21 — 1,42). Подобная взаимосвязь сохранялась и после группировки детей в зависимости от возраста, в котором был установлен диагноз астмы: КОР — 1,32 (95%ДИ 1,21 — 1,46), если диагноз установлен в возрасте от 3 до 5 лет, и КОР — 1,23 (95%ДИ 1,04 — 1,48), если диагноз астмы установлен в возрасте 6 лет и более. Обнаружена тенденция, свидетельствующая о прямо пропорциональном увеличении риска развития астмы в зависимости количества приобретений АП. При анализе использования во время беременности антибиотиков различных групп наибольшее значение как фактора риска развития астмы у детей принадлежит цефалоспорином (КОР — 1,46; 95%ДИ 1,30 — 1,64). В меньшей степени статистически значимая взаимосвязь обнаружена при использовании макролидов, пенициллинов широкого спектра действия и феноксиметилпенициллина. В зависимости от показаний к назначению АП установлено статистически значимое увеличение риска развития астмы у детей в случае наличия при беременности ИГПМ/ИМВП (КОР — 2,17; 95%ДИ 1,09 — 4,33) или ИГПМ (КОР — 1,30; 95%ДИ 1,20 — 1,42).

Около половины детей контрольной группы (49%) получали антибиотики в течение первого года жизни, и более 80% — в возрасте до 3 лет. При этом у 26% детей АП назначались весьма часто в течение первых 3 лет жизни (антибиотики для ребенка приобретались 6 и более раз). Прямая статистически значимая взаимосвязь обнаружена между частым (6 и более раз) назначением АП в детском возрасте и возрастом матери ($p<0,001$), наличием в анамнезе указаний на неразвивающуюся беременность ($p=0,02$) и роды ($p<0,001$), плановым кесаревым сечением в качестве метода родоразрешения ($p=0,03$), мужским полом ребенка ($p<0,001$) и назначением антибиотиков матери ($p<0,001$). Кроме того, обнаружена также прямая статистически значимая взаимосвязь между назначением АП ребенку и наличием у матери астмы ($p=0,02$) и курением матери ($p=0,002$).

Диагноз астмы устанавливался в среднем в возрасте 4,3 лет (от 3 до 9 лет), причем 60% больных были мальчики. В целом назначение ребенку антибиотиков в течение первого года жизни сочеталось с увеличением риска развития астмы в дальнейшем (КОР — 1,60; 95%ДИ 1,48 — 1,73). Статистически значимое увеличение риска развития астмы зарегистрировано как при постановке диагноза в возрасте от 3 до 5 лет (КОР — 1,68; 95%ДИ 1,54 — 1,85), так и в возрасте 6 и более лет (КОР — 1,33; 95%ДИ 1,12 — 1,58). Кроме того, обнаружено увеличение риска развития заболевания при более частом назначении АП. Риск развития астмы статистически значимо увеличивался при назначении течение первого года жизни АП любых групп, за исключением феноксиметилпенициллина, причем наибольшее значение также принадлежит использованию цефалоспоринов (КОР — 1,79; 95%ДИ 1,59 — 2,01), и в меньшей степени — сульфаниламидов/триметоприма, макролидов и амоксициллина. Риск развития астмы статистически значимо возрастал также в случае, если в качестве показаний для назначения АП выступали ИГПМ/ИМВП (КОР — 2,22; 95%ДИ 1,77 — 2,79) или ИГПМ (КОР — 1,56; 95%ДИ 1,44 — 1,70).

Еще более выраженная статистически значимая зависимость обнаружена при назначении АП в период от рождения и не позднее, чем за 6 месяцев до установления диагноза астмы. Использование антибиотиков любых групп также сочеталось со статистически значимым увеличением риска развития астмы, причем наибольшее значение принадлежит макролидам, и в меньшей степени другим группам препаратов. При анализе показаний для назначения АП статистически значимое увеличение риска развития заболевания обнаружено также как и ранее при наличии ИГПМ/ИМВП и ИГПМ.

Обсуждение и выводы

Как дородовое назначение матери антибиотиков, так и постнатальное назначение АП новорожденному сочетается со статистически значимым увеличением риска развития астмы. Обнаруженная взаимосвязь является дозо-зависимой. Характерно также, что наибольший риск отмечается при назначении наиболее широко распространенных антибиотиков, и в первую очередь — цефалоспоринов. Продемонстрировано также, что локализация инфекционного процесса представляет собой фактор, независимо влияющий на развитие бронхиальной астмы, что проявляется наиболее значимым увеличением риска возникновения заболевания при ИГПМ/ИМВП.

Авторы отмечают, что в представленном исследовании существенно снижена вероятность систематической ошибки при оценке риска развития астмы, так как учитывались все случаи заболевания, в том числе и установленные в возрасте ребенка более 6 лет.

В качестве существенного преимущества исследования авторы указывают получение информации одновременно из нескольких национальных баз данных и объединение полученных результатов на основании

уникального идентификационного кода. Это позволило получить весьма подробную информацию о состоянии здоровья матери и ребенка, социальном статусе, особенностям течения беременности и родов, и даже о приобретении лекарственных средств. Второе важное преимущество исследования заключается в том, что диагноз астмы устанавливался в строгом соответствии с диагностическими критериями, описанными в национальных руководствах.

Одним из ограничений исследования следует считать отсутствие точной информации о показаниях к назначению антибиотиков, назначении АП в стационарных условиях, наличии у ребенка экземы/диатеза, особенностях вскармливания новорожденного и применении пре- и пробиотиков. Вследствие указанных особенностей авторы не исключают, что определенное влияние могут оказывать некоторые, не учтенные в исследовании факторы.

По мнению исследователей, в перспективе требуется оценка неблагоприятного влияния антибиотиков на микрофлору кишечника и взаимосвязи данного феномена с развитием астмы.

Оригинальная статья: *Metsälä J., Lundqvist A., Virta L.J., Kaila M., Gissler M., Virtanen S.M. Prenatal and post-natal exposure to antibiotics and risk of asthma in childhood. Clin Exp Allergy. 2015; 45(1):137-45.*

www.neonatalspb.ru