ФАКТОРИ, ПОВЛИЯВАЩИ НЕРВНО-ПСИХИЧЕСКОТО РАЗВИТИЕ НА ДЕЦА С ФАМИЛНОСТ ЗА АЛЕРГИЯ В СЕВЕРОИЗТОЧНА БЪЛАРИЯ

Миглена Маринова-Ашкар, Албена Тонева-Стоянова

Катедра „Хигиена и епидемиология“, Факултет „Обществено здравеопазване“, Медицински университет – Варна

FACTORS INFLUENCING THE NEURODEVELOPMENT OF CHILDREN WITH FAMILY HISTORY OF ALLERGY IN NORTH-EASTERN BULGARIA

Miglena Marinova-Achkar, Albena Toneva-Stoyanova

Department of Hygiene and Epidemiology, Faculty of Public Health, Medical University of Varna, Bulgaria

РЕЗЮМЕ

Въведение: *Алергичната изява у членове на семейството с първа степен на родство – родители, братя и сестри, увеличава риска за алергия у детето, която напоследък се свързва с по-висока честота на изоставане в нервно-психичното развитие (НПР). Установена е взаимовръзка между нервната и имунната системи, но спецификата й в ранните етапи на живота, когато двете системи все още се развиват, още не е детайлно проучена.*

Цел*: Да се проучат социално-демографските, хранителните и здравни фактори, влияещи върху НПР през ранна детска възраст на деца с фамилна анамнеза за алергия.*

Материал и методика: *Проведено е кохортно проучване във Варна в периода 2017-2020 г. Включени са общо 120 доносени деца (гестационна възраст – над 37 г.с.), с тегло при раждането над 2500 г, от семейства с алергия, на възраст 13-31 месеца. След получаване на информирано съгласие от родителите е приложена пряка индивидуална анкетна карта за социално-демографските характеристики на семейството, за прекараните заболявания от детето, проведена е антропометрия. НПР е оценено чрез методиката Development profile-3 (DP-3).*

Резултати: *При сравнение на НПР, оценено във възрастта 24-30 месеца чрез методиката DP-3 на децата от извадката със стойности, измерени при валидирането на въпросника, се установи статистически значима разлика при всички*

ABSTRACT

Introduction: *Allergic diseases in first degree family members—parents and siblings, increase the risk of allergy in the child, which recently has been associated with a higher incidence of neurodevelopmental disorders in children. A relationship has been established between the nervous and immune systems, but their association in the early stages of life when they are still developing has not been studied in details yet.*

Aim: *The aim of this article is to explore the sociodemographic, nutritional and health factors influencing neurodevelopment of children with family history of allergy.*

Materials and Methods: *A cohort study was conducted in Varna, Bulgaria in the period 2017–2020. A total of 120 term children from atopic families were recruited (n=120). They were with a normal birth weight over 2500 g and followed until 13 to 31 months (24.0±3.9 months). A direct individual questionnaire was applied for the sociodemographic characteristics in the family. Neurodevelopment was assessed by Developmental Profile-3 methodology, past medical history survey was applied, and anthropometrics were measured*

Results: *Comparing the neurodevelopment at the age of 24–30 months, using the DP-3 methodology of the children in the sample with values, measured during the validation of the questionnaire, a statistically significant difference was found in all areas. Other significant factors influencing the neurodevelopment were: the age of parents, the number and duration of the infections of the digestive tract, the number*

области. Други значими фактори, влияещи върху НПР, са: възрастта на майката и бащата, броят и продължителността на храносмилателните инфекции, броят на тежките респираторни инфекции, теглото на едногодишна възраст.

Заключение*: Необходимо е да се обърне внимание на начините за повлияване на НПР при деца от семейства с алергия с оглед завишения риск от отклонения в тази чувствителна група, тъй като и алергичните заболявания и нарушенията в НПР нарушават сериозно качеството на живот на пациентите.*

Ключови думи: *алергия, атопия, нервно-психическо развитие, фактори на средата*

of severe infections of the respiratory system, and the child's weight at 1 year.

Conclusion: *Attention must be paid to the factors influencing neurodevelopment of children with family history of allergy because of the increased risk of delay in this vulnerable group.*

Keywords: *allergy, neurodevelopment, environmental factors*

ВЪВЕДЕНИЕ

Атопичната изява у членове на семейството с първа степен на родство – родители, братя и сестри, увеличава риска за атопия у детето, която, от своя страна, напоследък се свързва с проблеми и по-висока честота на изоставане в нервно-психическото развитие (НПР) при децата (7). Установена е взаимовръзка между нервната и имунната системи (8), но спецификата ѝ в ранните етапи на живота, когато те се развиват, все още не е детайлно проучена. Двете системи – нервна и имунна, имат широк времеви прозорец на развитие, поради което са уязвими на въздействието на различни фактори през ранните периоди на живота. Асоциацията между НПР и атопията може да се обясни чрез плейотропизма, в резултат на въздействие на общи фактори на средата или на генофонда (9). Освен възпалението, епигенетичните фактори, генната експресия и митохондриалната дисфункция също се отчитат като вероятни фактори в патогенезата на тези нарушения (5). При хората психологически фактори като стрес, лоши социални условия и проблеми в поведението се свързват с отключване на атопия. Същевременно атопичните нарушения се свързват с някои ментални нарушения (психологически дистрес, тревожност, панически нарушения и депресивни симптоми), а в ранна детска възраст – с нарушения в НПР (3). Областите на НПР могат да се класифицират по следния начин: моторното развитие (груба моторика, фина моторика, орална моторика), когнитивното развитие (развитие на речта – експресивна, рецептивна, екзекутивни функции/невербална когниция) и поведенческото развитие (социално поведение, адаптивно-емоционално поведение, саморегулация и емоционален статус) (1).

Оста хипоталамус-хипофиза-надбъбреци, симпатико-адрено-медуларната система, периферните неадренергични нехолинергични нерви и сензорните данни от периферното атопично възпаление могат да медиират тясно взаимодействие между централната нервна система и атопичните разстройства (2). В допълнение към централната роля на Т-хелперните клетки (Th1 и Th2) съществуват други възможни механизми като оксидативен стрес, глюкокортикоидна резистентност, нервно-мастоцитни клетъчни взаимодействия и чревна дисбиоза, участващи във връзката между атопията и нарушенията в нервната система (13). Изследването на по-широк спектър от цитокини и невропептиди, произвеждани от клетки както във, така и извън имунната система, може по-добре да очертае истинската сложност на механизмите, лежащи в основата на ефекта от атопичното разстройство върху централната нервна система (4). Тъй като честотата на нарушенията в НПР се увеличава, се налага причините за това да се изследват по-детайлно.

ЦЕЛ

Да се проучат социално-демографски, хранителни и здравни фактори, влияещи върху НПР на деца, родени на термин и с гладък послеродов период с фамилност за атопия в периода на ранната детска възраст.

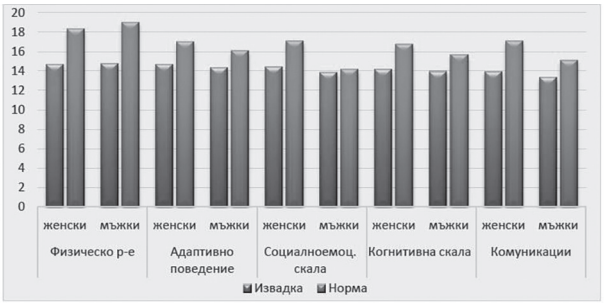
МАТЕРИАЛ И МЕТОДИКА

Проведено е кохортно проучване във Варна в периода 2017-2020 г., в което са включени 120 деца, родени доносени (гестационна възраст – над 37 г.с.), с нормално тегло при раждането (над 2500 г) и неусложнен послеродов период. От изследваните деца 54 са момичета (45%) и 66 момчета (55%) на възраст от 13 до 31 месеца (24,0±3,9 месеца) с фамилна анамнеза за атопия. След получаване на информирано съгласие от родителите е приложена пряка индивидуална анкетна карта, касаеща социално-демографски характеристики на семейството – образование и възраст на родителите, етническа принадлежност, брой раждания, начин на родоразрешение, тютюнопушене, отглеждане на домашен любимец в семейството, данни за атопични заболявания в семейството диагностицирани от лекар и пр.

Нервно-психическото развитие на децата е оценено чрез методиката Development Profile-3 (DP-3), при която се използва информация, предоставена от родителите/лицата, които се грижат за детето, за да се осигури стандартна оценка на развитието по пет ключови функционални области – физическо развитие, адаптивно поведение, социално-емоционално развитие, когнитивно развитие и комуникация. Резултатите от петте функционални скали формират общия индекс на развитие, който се съпоставя с различни диапазони на интерпретация. DP-3 дава възможност за бърза и точна оценка на типичното развитие на децата и идентифициране на забавяне по една или повече от оценяваните области. Инструментът е предназначен за оценка на развитието на деца от раждането до 12 години и 11 месеца. Проследен е здравният статус на децата и е оценен чрез снемане на минала и настояща анамнеза и стандартизиран въпросник. Измерени са антропометрични показатели на различна възраст. Данните са анализирани със статистически пакет SPSS v. 21.0. За статистически достоверни се приемат различия при ниво на значимост $p<0,05$.

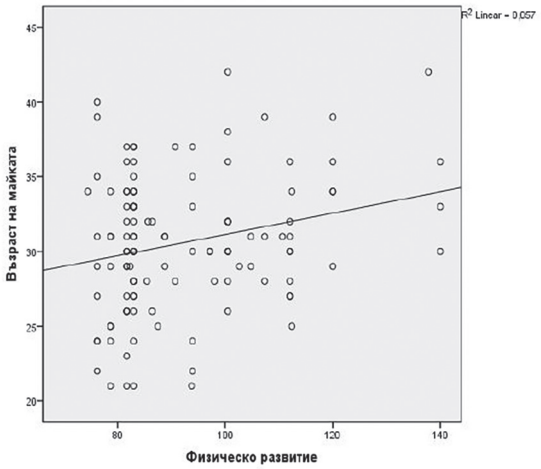
РЕЗУЛТАТИ

Анализът на данните, оценяващи НПР на децата от извадката във възрастта 24-30 месеца чрез методиката DP-3, сравнени със стойностите, измерени при валидирането на въпросника, показва статистически значима разлика във физическото развитие, адаптивното поведение, социално-емоционалното развитие, когнитивното развитие и комуникацията (Фиг. 1). При децата с атопична предразположеност се констатират по-ниски резултати спрямо нормата за съответната възраст.

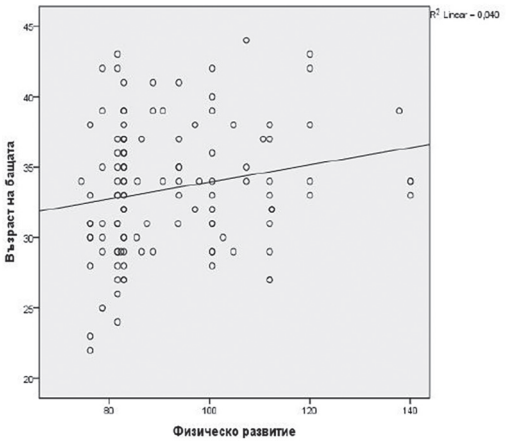


Фиг. 1. Сравнение на средните стойности на НПР на изследваните деца във възрастта 24-30 месеца, оценено чрез методиката DP-3 с нормите

При проведеното проучване се установява, че следните социално-демографски фактори, имат



Фиг. 2. Корелация между възрастта на майката и физическото развитие на изследваните деца с фамилна анамнеза за алергия

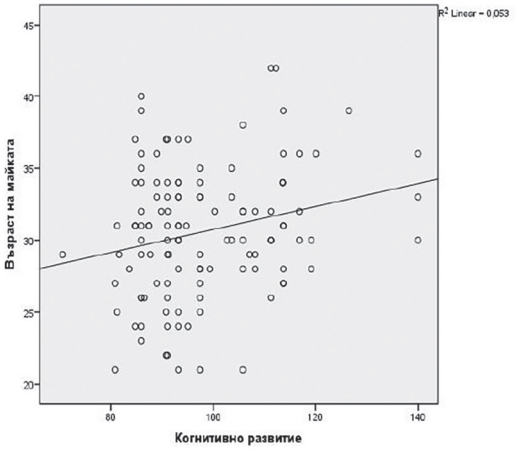


Фиг. 3. Корелация между възрастта на бащата и физическото развитие на изследваните деца с фамилна анамнеза за алергия

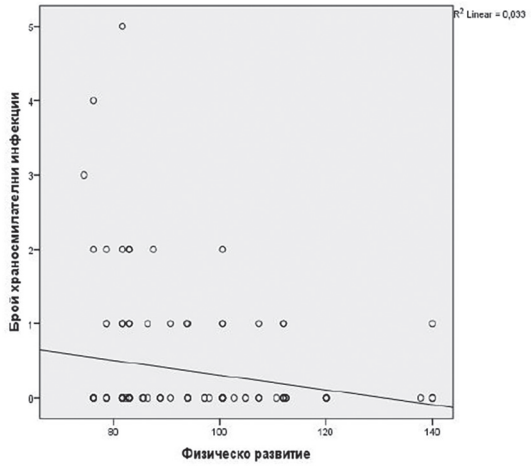
връзка с нервно-психическото развитие на децата с фамилна анамнеза за атопия:

- възрастта на майката (r=0,24, p=0,008) (Фиг. 2) и възрастта на бащата (r=0,20, p=0,028) (Фиг. 3) са свързани с положителна слаба корелация с физическото развитие на децата;
- възрастта на майката (r=0,23, p=0,012) също е свързана с положителна корелация с когнитивното развитие на децата (Фиг. 4);
- изследването на влиянието на здравни фактори върху нервно-психическото развитие на децата с данни за наличие на атопия в семейството регистрира корелация между броя на инфекциите на храносмилателната система с физическото им развитие (r=-0,18 p=0,047), както и на продължителността на инфекциите на храносмилателната система с физическото им развитие (r=-0,2 p=0,029) и адаптационното поведение (r=-0,2 p=0,028) (Фиг. 5).
- Броят на тежките инфекции на дихателните пътища, водещи до хоспитализации, също се свързват чрез отрицателна корелация с болшинството показатели на НПР, измерени чрез DP-3 (p<0,05).

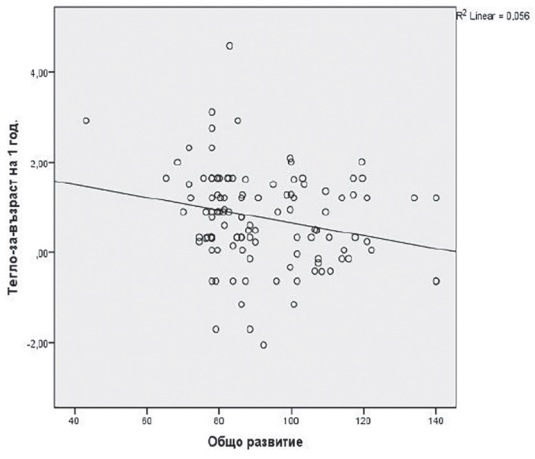
Проучването на друга категория показатели констатира корелационни зависимости между ключови функционални области от стандартната оценка на развитието на децата с фамилна анамнеза за атопия и антропометрични индекси, използвани за оценка на растежа и развитието им. Антропометричният индекс тегло-за-ръст (ТР) корелира с две от петте области, характеризиращи НПР – областта на социално-емоционалното развитие (r=-0,2 p=0,003) и областта на комуникативните умения (r=-0,18 p=0,039). Установената корелационна връзка на индекса тегло-за-възраст (ТВ) е с четири от областите на стандартната оценка на НПР – съответно на социално-емоционалното развитие (r=-0,3 p=0,0004), когнитивното развитие (r=-0,2 p=0,009), комуникацията (r=-0,25 p=0,005) и общото развитие (r=-0,2 p=0,009). Индексът на телесна маса-за-възраст (ИТМВ) е в зависимост със социално-емоционалното развитие (r=-0,2 p=0,009). Статистическите данни отчитат, че теглото на децата с фамилна анамнеза за атопия на 1-годишна възраст (оценено чрез антропометрични индекси ТР, ТВ и ИТМВ по стандарти на Световната здравна организация, СЗО) (15) е фактор със сигнификантно значение за общото им развитие (Фиг. 6), а най-често регистрираните корелационни зависимости на антропометричните показатели са



Фиг. 4. Корелация между възрастта на майката и когнитивното развитие на изследваните деца с фамилна анамнеза за алергия



Фиг. 5. Асоциация между броя на инфекциите на храносмилателната система и физическото развитие на изследваните деца с фамилна анамнеза за алергия



Фиг. 6. Корелация между антропометричния индекс тегло-за-възраст на 1 година на изследваните деца с фамилна анамнеза за алергия и общото им развитие

свързани със социално-емоционалното развитие на децата и комуникацията.

Интензивността на тютюнопушенето на майката, измерена чрез броя изпушени цигари за ден, се явява негативно свързан сигнификантен фактор както с адаптивното поведение (r=-0,25 p=0,004), когнитивното развитие (r=-0,26 p=0,004) и комуникативните способности (r=-0,25 p=0,005), така и с общото развитие (r=-0,24 p=0,007) на децата с фамилна анамнеза за атопия.

При изследването на социално-демографски, хранителни и здравни фактори за влиянието им върху НПР на деца с фамилност за атопия в периода на ранната детска възраст са включени и фактори като брой деца в семейството, тегло при раждане, тютюнопушене при бащата, при което анализът на данните не отчита статистически значими връзки.

ДИСКУСИЯ

Имунната дисрегулация и възпалението, нарушенията в диетата и микробиомната дисбиоза са характерни както при алергичните заболявания, така и при нарушенията в НПР (5), което предполага близка патофизиология. Някои съвременни епидемиологични проучвания показват сериозна статистическа корелация между риска за нарушения от аутистичния спектър и атопични заболявания на майката или детето като астма, хранителна алергия, хранителен интолеранс и екзема, като всички те включват активация на мастоцитите (10). Атопични заболявания като алергии, астма и атопичен дерматит се свързват с поведенчески нарушения, проблеми в усвояване на учебния процес, включващи дефицит във вниманието с хиперактивност и нарушения от аутистичния спектър (11).

Връзката между нервната и имунната системи би могла да обясни уязвимостта на нервната система към едни и същи експозиции на околната среда в ранните етапи на живота. Освен това генетична податливост към експозициите на околната среда може да бъде често срещана и в двете системи, както се предполага в проучване с близнаци (12). Установено е, че ефектът на атопичните болести върху бъдещото психично здраве е по-силно изразен от този на психосоциалните фактори върху развитието на атопичните заболявания и прогресията им (3). При изследване на НПР на деца с алергия на 3-годишна възраст, използвайки методика за оценка на ранното детско развитие – Ages and Stages Questionnaire (ASQ), близка до методиката, която ние използваме за оценка на НПР (DP-3), учени от университета в Бостън доказват, че комуникационният скор на изследваните деца с атопия, е по-незадоволителен от този на здравите. При децата с по-нисък комуникационен скор се среща по-често хранителната алергия. Тази асоциация е установена и при децата на 6 години. Децата с хранителна алергия на 3 и 6-годишна възраст са били трикратно по-висок риск да попаднат в групата с нисък комуникационен скор (14). Анализът на данните от нашето проучване, оценяващи НПР на децата с атопична предразположеност на възраст 24-30 месеца чрез методиката DP-3, при сравнение със стойностите, измерени при валидирането на въпросника, констатира статистически значими по-ниски резултати спрямо нормата за съответната възраст в комуникацията и в другите области на нервно-психическото им развитие (физическото развитие, адаптивното поведение, социално-емоционалното развитие, когнитивното развитие). Комуникативните умения на включените в проучването деца с фамилна анамнеза за атопия корелират с фактори като тегло на 1-годишна възраст (оценено чрез антропометрични индекси ТР и ТВ по стандарти на СЗО, 2006) (15), интензивност на тютюнопушене на майката и брой на тежките инфекции на дихателните пътища, водещи до хоспитализации. Това предполага, че трябва да се обърне по-голямо клинично внимание на резултатите, касаещи психичното здраве на пациенти с атопични състояния, така че да се прекъсне порочният кръг на психологичния стрес и атопията.

Учени от Тайванския университет обаче, при изследване за когнитивни нарушения и симптоми на дефицит на внимание и хиперактивност (Attention-Deficit Hyperactivity Disorder – ADHD) на 109 деца, страдащи от алергични заболявания, на средна възраст 6,3 години и менталното здраве на техните родители/обгрижващи, установяват че алергичните заболявания не нарушават когнитивното развитие на децата, но повишават нивото на стрес на родителите (6). И нещо повече – нивото на стрес и тревожност у родителите е пропорционално на броя на алергичните заболявания на детето. За разлика от тях, нашите данни показват, че децата от извадката във възрастта от 24 до 30 месеца показват по-ниски стойности във всички изследвани области на НПР в сравнение с нормата за възрастта. Когнитивното им развитие има връзка с възрастта на майката и интензивността на тютюнопушене, с броя на тежките инфекции на дихателната система и теглото на децата на 1 година.

От факторите, влияещи върху НПР на децата от изследваната кохорта, се установява, че възрастта на родителите влияе върху физическото и когнитивното развитие на децата, родени в семейства с атопия. Броят на инфекциите на храносмилателната система влияе върху физическото им развитие, а броят на тежките инфекции на дихателните пътища, водещи до хоспитализации, теглото на 1 година и интензивността на тютюнопушенето на майката са фактори от значение за общото развитие на децата от изследваната група. Всичко това потвърждава данни и от някои други проучвания, установяващи взаимовръзка между атопична изява и отклоненията в НПР.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Необходимо е вниманието да се насочи към начините за повлияване на нервно-психическото развитие на деца от атопични семейства с оглед повишения риск от отклонения в тази чувствителна група, тъй като и алергичните заболявания, и нарушенията в НПР застрашават сериозно качеството на живот на пациентите и представляват голям икономически товар за семействата и за обществото.

ЛИТЕРАТУРА

1. Иванов И., Йорданова Р., Нарушения в нервно-психическото развитие на децата – видове и поведение, сп. Мединфо, бр. 2/2016 г
2. Buske-Kirschbaum, Angelika, et al. Increased responsiveness of the hypothalamus–pituitary–adrenal (HPA) axis to stress in newborns with atopic disposition. Psychoneuroendocrinology, 2004, 29.6: 705-711.
3. Chida, Yoichi; Hamer, Mark; Steptoe, Andrew. A bidirectional relationship between psychosocial factors and atopic disorders: a systematic review and meta-analysis. Psychosomatic medicine, 2008, 70.1: 102-116.
4. Chrousos, George P. Stress, chronic inflammation, and emotional and physical well-being: concurrent effects and chronic sequelae. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2000, 106.5: S275-S291.
5. Chua, Regena Xin Yi, et al. Understanding the Link Between Allergy and Neurodevelopmental Disorders: A Current Review of Factors and Mechanisms. Frontiers in Neurology, 2021, 11: 1965.
6. Kuo, Ho-Chang, et al. Allergic diseases do not impair the cognitive development of children but do damage the mental health of their caregivers. Scientific Reports, 2020, 10.1: 1-6.
7. Liao TC, Lien YT, Wang S, Huang SL, Chen CY. Comorbidity of Atopic Disorders with Autism Spectrum Disorder and Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. J Pediatr. 2016 Apr; 171:248-55. doi: 10.1016/j.jpeds.2015.12.063. Epub 2016 Feb 2. PMID: 26846570.
8. Meldrum, Suzanne J., et al. Allergic disease in the first year of life is associated with differences in subsequent neurodevelopment and behaviour. Early human development, 2012, 88.7: 567-573.
9. Sunyer, J., et al. Early life environment, neurodevelopment and the interrelation with atopy. Environmental research, 2010, 110.7: 733-738.
10. Theoharides, T. C., et al. Atopic diseases and inflammation of the brain in the pathogenesis of autism spectrum disorders. Translational psychiatry, 2016, 6.6: e844-e844.
11. Theoharides, T. C.; KAVALIOTI, M.; MARTINOTTI, R. Factors adversely influencing neurodevelopment. J Biol Regul Homeost Agents, 2019, 33.6: 1663-1667.
12. Wamboldt, Marianne Z., et al. Relationship of asthma severity and psychological problems in children. Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry, 1998, 37.9: 943-950.
13. Wright RJ. Stress and atopic disorders. J Allergy Clin Immunol 2005; 116:1301– 6
14. Yadama, Aishwarya P., et al. Allergic disease and low ASQ communication score in children. Brain, behavior, and immunity, 2020, 83: 293-297.
15. WHO.2006.TheWHOchildgrowthstandards. http://www.who.int/childgrowth/standards.

Адрес за кореспонденция:
Миглена Маринова-Ашкар
Катедра „Хигиена и епидемиология“,
Факултет „Обществено здравеопазване“,
Медицински университет – Варна
бул. „Цар Освободител“ 84
Варна, 9002
e-mail: mig_mar@abv.bg