



О. К. Колоскова, С. І. Тарнавська, Н. К. Богуцька, О. О. Шахова

Фенотипові особливості бронхіальної астми у дітей залежно від ацетиляторного статусу

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Ключові слова: астма, діти, фенотип, тип ацетилювання.

Виконали комплексне клініко-параклінічне обстеження 51 дитини, хворої на бронхіальну астму. Встановили, що наявність неатопічного фенотипу асоціювала з пізнім початком захворювання, тяжчим перебігом у пацієнтів із повільним типом ацетилювання у порівнянні зі «швидкими ацетиляторами» (відносний ризик $-2,3$ [95% ВІ: $1,7-3,0$] при співвідношенні шансів $-3,9$ [95% ВІ: $2,2-7,2$]). Дітям з атопічною астмою притаманні ранній початок захворювання, переважання неінфекційних тригерних чинників, залучення еозинофілів – ефекторних клітин запалення (переважно у хворих зі швидким ацетиляторним статусом).

Фенотипические особенности бронхиальной астмы у детей в зависимости от ацетиляторного статуса

Е. К. Колоскова, С. И. Тарнавская, Н. К. Богуцкая, О. А. Шахова

Проведено комплексное клинико-параклиническое исследование 51 ребенка, которые болеют бронхиальной астмой. Показано, что наличие неатопического фенотипа ассоциировалось с поздним началом заболевания, тяжелым течением астмы у пациентов с медленным типом ацетилювания по отношению к «быстрым ацетиляторам» (относительный риск $-2,3$ [95% ДИ: $1,7-3,0$], при соотношении шансов $-3,9$ [95% ДИ: $2,2-7,2$]). Детям с атопической астмой свойственны раннее начало заболевания, превалирование неинфекционных триггерных факторов, участие эозинофилов – эффекторных клеток воспаления (преимущественно у детей с быстрым ацетиляторным статусом).

Ключевые слова: астма, дети, фенотип, тип ацетилювания.

Phenotypic features of bronchial asthma in children depending on the acetylating status

О. К. Koloskova, S. I. Tarnavska, N. K. Bogutska, O. O. Shakhova

Integrated clinical and immunological examination of the I-II level was conducted in 51 children of school age, suffering from bronchial asthma (BA). There was revealed, that the non-atopic phenotype associated with late-onset disease, as well as more severe course in patients with slow acetylating type compared to «fast acetylators» (RR -2.3 [95% CI: $1.7-3.0$] with odds ratio -3.9 [95% CI: $2.2-7.2$]). However, children with atopic BA were characterized by early onset of the disease, the prevalence of non-communicable trigger factors, involvement of eosinophils – effector inflammatory cells (predominantly in patients with rapid acetylating status).

Key words: asthma, children, phenotype, type of acetylation.

Бронхіальна астма (БА) у дітей є актуальною проблемою алергології, що пов'язують із поліморфністю та багатофакторністю перебігу хвороби. Астма є гетерогенним захворюванням і може вирізнятися клінічними розбіжностями залежно від фенотипу захворювання, віку дитини тощо [2,4,5].

В останні десятиріччя доведено генетичну зумовленість фенотипів астми: гени визначають аспекти імунної відповіді, що є в основу бронхіальної астми, та, відповідно, зумовлюють тяжкість її перебігу [6].

У зв'язку з цим вважаємо за доцільне дослідити фенотипові особливості перебігу бронхіальної астми у дітей залежно від ацетиляторного статусу, оскільки відомості про них доволі суперечливі та потребують подальшого вивчення [3,7].

Мета роботи

Для оптимізації комплексного лікування бронхіальної астми у дітей дослідити особливості перебігу атопічного й неатопічного фенотипів захворювання з урахуванням ацетиляторного статусу хворих.

Пацієнти і методи дослідження

Для досягнення поставленої цілі здійснили комплексне клініко-імунологічне обстеження I–II рівнів 51 хворої на БА дитини. Вивчали показники клітинного й гумораль-

ного імунітету: визначали киснезалежний метаболізм еозинофільних і нейтрофільних гранулоцитів крові за тестом із нітросинім тетразолієм (НСТ-тест), досліджували кількість Т-лімфоцитів і їхніх субпопуляцій, вміст у сироватці крові імуноглобулінів класів А, М, G, E, інтерлейкіну-4. Крім того, у дітей, які хворі на БА, визначали генетичний маркер – тип ацетилювання за методом Пребстинг-Гаврилова в модифікації Тимофєєвої.

Залежно від фенотипу (наявність атопічного фенотипу встановлювали при обтяженому спадковому алергоанамнезі й позитивних шкірних реакціях із небактеріальними аероалергенами) сформували 2 клінічні групи: I – 31 дитина з атопічною БА (середній вік – $11,7 \pm 0,6$ року), II група – 20 дітей із неатопічною БА (середній вік – $12,0 \pm 0,4$ року). За основними клінічними ознаками групи спостереження зіставлювані.

Статистичну обробку отриманих результатів виконали на персональному комп'ютері з використанням пакета прикладних програм «Statistika 5.0». З позицій клінічної епідеміології визначали відносний ризик (ВР) і відношення шансів (ВШ). Дослідження виконали із дотриманням положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину і рекомендацій Комітету з біоетики при Президії АМН України.

Результати та їх обговорення

Аналіз отриманих результатів засвідчив: у I групі частота виявлення дітей із повільним і швидким типом ацетилювання дорівнювала 67,7% і 32,3% ($p < 0,05$) випадків. У пацієнтів II групи це співвідношення становило 53,5% і 46,5% ($p > 0,05$) спостережень відповідно. Отже, у хворих з atopічним і неatopічним фенотипом бронхіальної астми співвідношення повільних і швидких «ацетиляторів» відповідає показникам загальної популяції, підтверджуючи дані спеціалізованої літератури. Проте atopічний фенотип бронхіальної астми асоціює переважно з повільним типом ацетилювання при менш вираженій тяжкості захворювання.

Досліджуючи особливості перебігу астми, визначили такий розподіл пацієнтів за тяжкістю захворювання: персистуючий легкий, середньотяжкий і тяжкий варіанти бронхіальної астми у дітей I групи відзначали у 16,1%, 54,8%, 29,1% випадків відповідно. Розподіл за тяжкістю перебігу астми у представників II групи суттєвої різниці порівняно з I групою не мав і дорівнював 13,9% ($p > 0,05$), 44,2% ($p > 0,05$), 41,8% ($p < 0,05$) спостережень. Виявлена тенденція до частіших випадків тяжкого персистування бронхіальної астми у хворих із неatopічним варіантом БА пов'язана, ймовірно, з нейтрофіл-опосередкованим запальним процесом дихальних шляхів [1] або швидшими темпами ацетилювання протизапальних препаратів, що менш активно контролювали хворобу.

Подальше дослідження особливостей перебігу фенотипів захворювання серед обстежених дітей з урахуванням ацетиляторного статусу дозволило встановити асоціацію швидкого типу ацетилювання у хворих I групи з легким перебігом бронхіальної астми та повільного типу ацетилювання у пацієнтів II групи з тяжкою астмою. Так, у дітей I групи з повільним типом ацетилювання персистувальний легкий, середньотяжкий і тяжкий варіанти астми спостерігали у 9,5%, 61,9%, 28,6% спостережень. Відповідні показники у хворих зі швидким ацетиляторним фенотипом дорівнювали 30% ($p < 0,05$), 40% ($p > 0,05$), 30% ($p > 0,05$) випадків відповідно.

Отже, у хворих на atopічну бронхіальну астму і зі швидким ацетиляторним фенотипом частіше відзначали легший перебіг захворювання, можливо, за рахунок еозинофіл-опосередкованого запалення та виразнішої ефективності протизапальної терапії. Показники ризику розвитку легкої астми у дітей з atopічним фенотипом астми за наявності швидкого типу ацетилювання порівнюючи до повільних ацетиляторів становили: відносний ризик – 3,3 [95% ВІ: 2,6–4,3] при відношенні шансів – 4,3 [95% ВІ: 1,9–9,7].

У дітей II групи за наявності повільного ацетиляторного фенотипу легкий, середньотяжкий і тяжкий перебіг бронхіальної астми визначили у 13%, 30,4%, 56,6% випадків відповідно. У хворих зі швидким типом ацетилювання ці показники становили 15% ($p > 0,05$), 60% ($p < 0,05$), 25% ($p < 0,05$) спостережень відповідно. Показники ризику розвитку тяжкої астми у дітей із неatopічним фенотипом астми за наявності повільного типу ацетилювання порівняно зі швидкими ацетилято-

рами становили: відносний ризик – 2,3 [95% ВІ: 1,7–3,0] при відношенні шансів – 3,9 [95% ВІ: 2,2–7,2].

Отже, встановили показники ризику легкого перебігу atopічної БА при швидкому ацетиляторному фенотипі і тяжкому перебігу за умови неatopічної форми захворювання і при так званих «повільних ацетиляторах», що дозволяє використати ці дані при формуванні індивідуалізованих лікувально-профілактичних рекомендацій дітям.

Подальший аналіз клінічних особливостей перебігу захворювання допоміг встановити, що за частотою випадків обструкції бронхів і відповідною потребою у стаціонарному лікуванні групи спостереження не відрізнялись. Так, частота бронхообструкцій і частота госпіталізацій протягом року у представників I групи дорівнювали 6,9 і 2,5 випадки відповідно, а у хворих II групи – 6,6 ($p > 0,05$) і 2,4 ($p > 0,05$) випадки відповідно.

Майже 70% хворих на atopічну БА визначали загострення захворювання переважно в теплу пору року, лише третина пацієнтів II групи вказувала на погіршення стану у весняно-літній період, що асоціювалось з особливостями групової належності обстежених пацієнтів і роллю тригерних стимулів.

Дослідження численної групи тригерних чинників, які зумовлювали розвиток астми у хворих I групи, дозволило встановити найвагомішу роль неінфекційних факторів, зокрема аероалергенів (32%), побутових алергенів (16%), епідермальних алергенів (22%), рідше – гострих респіраторних вірусних інфекцій (19%). У дітей II групи домінує значення – за гострими респіраторними вірусними чинниками (44%, $p < 0,05$), меншою мірою – за побутовим (16%, $p > 0,05$) і епідермальним (21%, $p > 0,05$), аероалергенами (11%, $p > 0,05$).

Враховуючи повідомлення щодо асоціації віку початку захворювання та різних фенотипових особливостей перебігу хвороби, проаналізували показники дебюту астми у дітей груп спостереження. Встановили, що майже третина хворих із atopічним фенотипом бронхіальної астми (I група) визначали ранній початок (у віці до трьох років) захворювання, а у II групі половина пацієнтів відзначала початок астми вже у шкільному віці (табл. 1).

Таблиця 1
Показники дебюту бронхіальної астми у дітей груп спостереження, %

Групи	Вік дебюту		
	до 3-х років	3–6 років	після 6 років
I група	29	42	29
II група	21	28	51
P_0	$>0,05$	$>0,05$	$<0,05$

Показники ризику пізнього початку бронхіальної астми (після 6 років) у дітей II групи порівняно з представниками I групи дорівнювали: відносний ризик – 1,8 [95% ВІ: 1,3–2,3] при співвідношенні шансів – 2,5 [95% ВІ: 1,4–4,6].

Показники віку початку захворювання у пацієнтів із різними типами ацетилювання були тотожні відповідним показникам дебюту астми, що притаманні atopічному й неatopічному фенотипам хвороби.

Враховуючи зазначені клінічні особливості перебігу бронхіальної астми у обстежених дітей, зробили припущення щодо наявності імунологічних відмінностей наведених фенотипових варіантів захворювання. Так, дослідження імунологічних показників виявило вірогідно вищий відносний вміст Т-лімфоцитів у периферичній крові та, зокрема субпопуляції Т-супресорів регуляторних у дітей І групи (40,2% і 17,5%) щодо представників ІІ групи (35,2% ($p < 0,05$) і 13,5% ($p < 0,05$)). Показники імунорегуляторного індексу (CD4/CD8) серед обстежених дітей суттєво не відрізнялись: у І групі – 2,7 у.о., у ІІ групі – 2,1 у.о. ($p > 0,05$). Не виявили також відмінностей у показниках Т-клітинної ланки імунітету у обстежених дітей із повільним і швидким ацетиляторним статусом.

Подальше дослідження клітинної ланки імунної відповіді засвідчило, що у хворих з atopічним фенотипом бронхіальної астми (І група) показники індексу стимуляції еозинофілів (ІСЕ) крові за результатами НСТ-тесту за наявності повільного та швидкого типу ацетилювання дорівнювали 1,03 у.о. та 1,3 у.о. ($p > 0,05$) відповідно. Показники ризику зниження ІСЕ менше ніж 1 у.о. за наявності швидкого типу ацетилювання щодо повільних «ацетиляторів» становили: відносний ризик – 1,3 [95% ВІ: 0,9–1,7] при відношенні шансів – 1,7 [95% ВІ: 0,9–2,9].

У дітей із неатопічним фенотипом бронхіальної астми показники індексу стимуляції еозинофілів (ІСЕ) крові за результатами НСТ-тесту дорівнювали 1,1 у.о. ($p > 0,05$) за наявності повільного та швидкого типу ацетилювання відповідно і характеризувались низькою діагностичною цінністю.

У хворих на неатопічну бронхіальну астму, враховуючи можливість нейтрофіл-опосередкованого запального процесу, дослідили показники індексу стимуляції нейтрофілів (ІСН) крові за результатами НСТ-тесту, який за наявності повільного та швидкого типу ацетилювання дорівнював 1,7 у.о. і 1,3 у.о. ($p > 0,05$) відповідно. Показники ризику перевищення ІСН понад 1,3 у.о. за наявності повільного типу ацетилювання щодо швидких «ацетиляторів» становили: відносний ризик – 1,4 [95% ВІ: 1,1–3,9] при відношенні шансів – 2,1 [95% ВІ: 1,2–4,8]. У дітей

з atopічною бронхіальною астмою ІСН мав низьку діагностичну цінність і суттєво не відрізнявся залежно від ацетиляторного статусу. Отже, за наявності неатопічної форми БА повільний ацетиляторний фенотип асоціює з ризиком активації киснезалежної мікробіцидності нейтрофілів крові, що клінічно асоціює з тяжчим перебігом хвороби.

Виходячи з наведених результатів, простежуються відмінності у клініко-імунологічних показниках при atopічному і неатопічному фенотипах бронхіальної астми у обстежених пацієнтів, а врахування ацетиляторного статусу як генетичного маркера дозволяє оптимізувати комплексну контролюючу терапію, що контролює, захворювання у дитячому віці.

Висновки

У пацієнтів із неатопічним фенотипом бронхіальної астми наявність повільного ацетиляторного статусу підвищувала шанси розвитку тяжкої астми в 3,9 раза. Atopічна бронхіальна астма частіше асоціювала з повільним ацетиляторним фенотипом, з меншою виразністю тяжкості хвороби.

Наявність неатопічного фенотипу характеризувалась пізнім початком захворювання (відносний ризик – 1,8, співвідношення шансів – 2,5), переважанням інфекційних тригерних чинників, залученням нейтрофільних гранулоцитів крові, зокрема у дітей із повільним типом ацетилювання (відносний ризик – 1,4, співвідношення шансів – 2,1).

Наявність atopічного фенотипу бронхіальної астми асоціювала з раннім початком захворювання, переважанням неінфекційних тригерних чинників, загостренням у теплу пору року, залученням еозинофілів – ефektorних клітин запалення (переважно у дітей зі швидким ацетиляторним статусом, у яких частіше відзначали легкий перебіг захворювання).

Перспективи подальших досліджень. Актуальність і перспективність подальших досліджень полягають у вивченні інших генетичних маркерів, що визначають особливості перебігу бронхіальної астми та дозволять лікарю раціональніше обирати лікувальну тактику для пацієнтів.

Список літератури

1. Ортеменка С.П. Діагностична цінність імунологічних маркерів крові та показників гіперсприйнятливості бронхів для верифікації типу запалення дихальних шляхів у школярів, хворих на бронхіальну астму / С.П. Ортеменка // Совр. педиатрия. – 2009. – №3. – С. 25–28.
2. Уманец Т.Р. Бронхиальная астма и фенотипы свистящих хрипов у детей / Т.Р. Уманец, В.Ф. Лапшин // Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология. – 2010. – №2. – С. 66–69.
3. Batra J. N-acetyltransferases as markers for asthma and allergic/atopic disorders / J. Batra, B. Ghosh // Curr Drug Metab. – 2008. – Vol. 9, №6. – P. 546–553.
4. British Guideline on the Management of Asthma – BTS. – 2012. – 151 p.
5. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary / E.D. Bateman, S.S. Hurd, P.J. Barnes [et al.] // Eur. Respir. J. – 2008. – Vol. 31. – P. 143–178.
6. Mapp C.E. What is the role of genetics in occupational asthma? / C. E. Mapp // Eur. Respir. J. – 2009. – Vol. 33. – P. 459–460.
7. Pawlik A. N-acetyltransferase 2 (NAT2) polymorphism in patients with atopic asthma / A. Pawlik, Z. Juzyszyn, B. Gawronska-Szklarz // Arch. Med. Res. – 2009. – Vol. 40, №4. – P. 264–267.

Відомості про авторів:

Колоскова О.К., д. мед. н., професор, зав. каф. педіатрії та дитячих інфекційних хвороб БДМУ.
Тарнавська С.І., к. мед. н., доцент каф. педіатрії та дитячих інфекційних хвороб БДМУ.
Богущька Н.К., к. мед. н., доцент каф. педіатрії та дитячих інфекційних хвороб БДМУ.
Шахова О.О., асистент каф. педіатрії та дитячих інфекційних хвороб БДМУ.

Надійшла в редакцію 10.06.2013 р.