

УДК 616.248-053.2-097:577.1

С.І.Прунчак

КЛІНІКО-ІМУНОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ ЗАЛЕЖНО ВІД ТИПУ АЦЕТИЛЮВАННЯ В ПАЦІЄНТІВ ШКІЛЬНОГО ВІКУ

Кафедра госпітальної педіатрії та дитячих інфекційних хвороб (зав. – проф. Л.О.Безруков)
Буковинського державного медичного університету

Резюме. При вивченні клініко-імунологічних особливостей перебігу бронхіальної астми в дітей шкільного віку залежно від типу ацетилювання було відмічено, що в пацієнтів із повільним типом ацетилювання перебіг нападу бронхіальної астми характеризується тяжчим (OR-3,36 ;95% CI 0.65-16.67, $\chi^2=4,76$, $P<0,05$) та водночас лабільнішим бронхообструктивним синд-

ромом, в асоціації з підвищенням активності Т-лімфоцитів, функція яких асоціює із хелперною, та зниженням резерву киснезалежного метаболізму еозинофілів крові.

Ключові слова: діти, бронхіальна астма, ацетилювання, імунологічні показники.

Вступ. Бронхіальна астма - одне з найпоширеніших у світі захворювань дитячого віку, та останнім часом ця проблема стає актуальнішою через збільшення не тільки захворюваності на бронхіальну астму, але й летальності [4]. Без сумніву, розвиток бронхіальної астми пов'язаний із сумарною дією як генетичних факторів, так і факторів навколишнього середовища, тому актуальним стає вивчення тих механізмів виникнення бронхіальної астми і факторів схильності до неї, які реалізуються під впливом навколишнього середовища [8].

Суттєву роль у реалізації впливу факторів навколишнього середовища відіграють ферменти біотрансформації ксенобіотиків (ФБК) [1], які виступають у ролі системи, через яку середовищний фактор реалізує себе в патогенезі бронхіальної астми, проте до кінця вирішеною цю проблему вважати не можна [9]. У реалізації алергічних властивостей ксенобіотиків суттєве значення мають ферменти II фази процесу біотрансформації, оскільки саме в процесі реалізації цієї фази за участю глутатіон-S-трансферази та N-ацетилтрансферази синтезуються лейкотриєни C₄, D₄ та PAF, які беруть участь у пізній фазі алергічного запалення [1].

N-ацетилтрансфераза – фермент, що характеризується значним фенотиповим поліморфізмом - бере участь як у метаболізмі ксенобіотиків, так і ендогенних речовин (серотонін, дофамін, лейкотриєн E₄), що відіграють важливу роль у процесах запалення та регуляції скорочення бронхів. Поліморфність даного ферменту визначає оперативні характеристики процесу біотрансформації ксенобіотиків та зумовлює наявність у популяції широкої міжіндивідуальної варіабельності метаболізму чужорідних речовин у вигляді так званих швидких та повільних ацетиляторів [5]. Рядом досліджень було виявлено, що повільний тип ацетилювання успадковується за автосомно-рецесивним, а швидкий – за автосомно-домінантним типом [5]. Встановлено також, що ранній дебют бронхіальної астми та тяжкий її перебіг асоціюють із статусом повільного ацетилювання [3], проте такі дослідження не мають сис-

темного характеру та повністю не висвітлюють цю актуальну проблему.

Мета дослідження. Вивчити клініко-імунологічні особливості перебігу бронхіальної астми в дітей шкільного віку із статусом повільних і швидких ацетиляторів для оптимізації лікувально-профілактичних заходів цим пацієнтам.

Матеріал і методи. В умовах пульмонологічного відділення ОДКЛ N1 було обстежено 100 дітей шкільного віку, хворих на бронхіальну астму. Окрім загальноклінічних досліджень, дітям проводилося визначення киснезалежної мікрободності еозинофілних та нейтрофілних гранулоцитів периферичної крові за НСТ тестом за методикою Park та співавт. [10], а також кількість Т-лімфоцитів та їх субпопуляцій за методом розеткоутворення. Усім пацієнтам проводилося визначення типу ацетилювання за методом Пребстінг-Гаврилова в модифікації Тимофеевой. За точку розподілу обирали 75% ацетилюваного сульфаніламіду таким чином, що до повільних ацетиляторів (I клінічна група) відносили пацієнтів з результатом цієї реакції до 74,9% включно, а решту дітей відносили до швидких ацетиляторів (II клінічна група). У результаті проведення вказаних досліджень до I групи увійшло 58 дітей зі статусом повільного ацетилювання, а II групу порівняння склали 42 дитини зі швидким типом ацетилювання.

Тяжкість бронхіальної обструкції визначали за бальною оцінкою [2].

За основними клінічними характеристиками групи спостереження були зіставимі. Так, у першій групі хлопчиків було 79,3%, а середній вік обстежуваних становив $11,5 \pm 0,5$ року, відповідно в другій групі ці показники становили 85,7% та $11,9 \pm 0,5$ року. Не виявлено суттєвих розбіжностей і за місцем проживання. Так, у I групі частка мешканців міста становила 53,4%, а в II групі - 57,1% ($P>0,05$). Слід також відмітити, що в період нападу бронхіальної астми обстежено 79,3% представників I групи та 80,9% хворих II клінічної групи ($P>0,05$).

Статистична обробка результатів проводилася на персональному комп'ютері з використан-

ням пакета прикладних програм "STATISTICA"-v.5.0. Діагностичну цінність тестів оцінювали за показниками специфічності, чутливості, позитивної та негативної передбачуваної цінності, виходячи з клініко-епідеміологічного аналізу отриманих результатів [7].

Результати дослідження та їх обговорення. Аналіз отриманих даних дав підставу вважати, що фенотип повільних ацетиляторів не зумовлював тенденцію до більш раннього розвитку захворювання, що суперечить даним літератури [3]. Так, тривалість бронхіальної астми в першій клінічній групі становила $5,3 \pm 0,4$ року, у другій групі мала тенденцію до більш раннього дебюту та

відповідно становила $6,5 \pm 0,5$ року ($P > 0,05$). Можливо це пояснюється тим, що до прийняття діагностичних критеріїв бронхіальної астми у вигляді консенсуса в 1998 році діагноз даного захворювання звичайно формулювався переважно в дітей старше 5 років. У хворих раннього та дошкільного віку, як правило, використовувався більш "полегшений" діагноз: "астматичний бронхіт", "рецидивний обструктивний бронхіт" та ін.

При обстеженні пацієнтів з різним типом ацетилювання нами проаналізовано частоту супутніх алергічних захворювань у представників обох клінічних груп порівняння (таблиця).

Таблиця

Частота супутніх алергічних захворювань у дітей клінічних груп порівняння (%)

Клінічні групи	Кількість дітей	Алергічний риніт	Атопічний дерматит	Харчова алергія
I група	58	31,0	5,2	1,7
II група	42	45,2	2,4	2,4
P		>0,05	>0,05	>0,05

Вірогідних відмінностей серед пацієнтів I та II груп відносно клінічних проявів основних алергічних захворювань не було, що пояснювалося однорідністю сформованих груп.

При поступленні в стаціонар у періоді нападу обстежено 79,3% представників I групи та 80,9% хворих II клінічної групи ($P > 0,05$). У перший день госпіталізації нами виявлено лише тенденцію до більш тяжкого перебігу бронхообструктивного синдрому в представників I клінічної групи. Так, тяжкість бронхіальної обструкції, оцінена за бальною системою, у I групі в середньому складала $17,2 \pm 0,6$ бала, а в другій групі дорівнювала $15,5 \pm 0,7$ бала ($P > 0,05$). Відмічено, що в I групі в 55,6% пацієнтів тяжкість бронхообструктивного синдрому була оцінена вище середніх значень та відповідно 44,4% дітей мали легший перебіг бронхообструкції. Серед представників II групи лише в 39,4% дітей бронхообструктивний синдром проходив тяжче за середні значення і в 60,6% пацієнтів простежувався легший стан бронхообструкції. Проте вже на 3-й день лікування тяжкість бронхообструкції в повільних ацетиляторів становила $12,6 \pm 0,6$ бала, а у швидких ацетиляторів - $10,5 \pm 0,5$ бала ($p < 0,05$). На 4-ту добу перебування у стаціонарі ці показники в групах порівняння відповідно склали $9,9 \pm 0,5$ та $8,3 \pm 0,4$ бала ($P < 0,05$). Таким чином, можна стверджувати, що в дітей зі статусом повільних ацетиляторів бронхіальна астма, хоча і дебютує дещо пізніше, проте характеризується вираженішою тяжкістю нападів, особливо в перші три дні періоду нападу.

Одержані результати дозволили дослідити діагностичну цінність типу ацетилювання для проспективної верифікації тяжкого нападу бронхіальної астми на перший день стаціонарного лікування, що визначався сумою в 21 бал. Так, для дітей із повільним типом ацетилювання по відношенню до дітей зі швидким типом ацетилювання чутливість даного тесту становила 80%,

специфічність - 45%, позитивна передбачувана цінність - 17%, негативна - 94%. Повільний тип ацетилювання підвищував відносний ризик тяжкого нападу бронхіальної астми, оціненого в 21 бал і більше, у 2,83 раза, (95% довірчий інтервал 1,9-4,1 $\chi^2=4,76$, $P < 0,05$), відносний ризик - у 3,36 раза (95% довірчий інтервал 0,65-16,67, $P < 0,05$). Враховуючи велику кількість хибнопозитивних результатів, даний тест може бути використаний як первинний скринінг для апріорного прогнозування тяжкого нападу астми.

Незважаючи на більш високий ступінь обструкції, особливо в перші 3 дні, на 7-му добу госпіталізації тяжкість бронхіальної обструкції в дітей груп порівняння практично не відрізнялася і складала в пацієнтів із повільним типом ацетилювання $4,7 \pm 0,2$ бала, а в дітей групи порівняння - $4,3 \pm 0,3$ бала ($P > 0,05$). Це, на нашу думку, свідчило про наявну тенденцію до лабільнішого перебігу періоду нападу бронхіальної астми в пацієнтів із повільним типом ацетилювання, що клінічно проявлялося більшим ступенем дезобструкції до кінця першого тижня лікування. Це непрямо відображувала тривалість стаціонарного лікування пацієнтів обох клінічних груп, яка незважаючи на відмінності в тяжкості нападу, демонструвала тенденцію до меншого перебування в стаціонарі дітей I групи. Так, тривалість проведених у відділенні ліжок-днів у I групі дорівнювала в середньому $12,3 \pm 0,5$ дня, а в II групі цей показник становив - $13,0 \pm 0,7$ дня ($P > 0,05$).

Проведені імунологічні дослідження дозволили встановити, що резерв киснезалежної мікрообцидності еозинофілів крові за даними НСТ-тесту, серед пацієнтів II групи в період нападу бронхіальної астми був негативним і в середньому дорівнював $(-)0,01$ ум.од., що демонструвало нездатність цих клітин до адекватної відповіді на стимуляцію пірогенами та свідчило про алергічний тип запального процесу. Водночас серед представників I групи резерв киснезалежної мік-

робочидності еозинофілів крові, за даними НСТ-тесту, у період нападу бронхіальної астми наближався до 0 (+0,01 ум.од.), що, на нашу думку, свідчило про виснаження здатності цих ефекторних клітин алергічного запалення до респіраторного вибуху, та, можливо, пов'язано з участю нейтрофільних гранулоцитів у запальному процесі. Це підтверджувалося тим, що ЦХК НСТ тесту нейтрофілів у спонтанному варіанті в дітей I групи мав більш високе значення, ніж у пацієнтів II групи, що відповідно становило 0,29 та 0,27 ум.од. і вірогідно було пов'язане з генетичними особливостями, які в поєднанні з впливом факторів зовнішнього середовища запускають реакцію нейтрофільного запалення.

Все вищезазначене дає підставу вважати, що в дітей із повільним типом ацетилювання відмічається змішана форма запалення в дихальних шляхах або запальний процес модифікується під впливом одержаної терапії, згідно з даними літератури [6].

Іншою імунологічною особливістю першої групи було виявлення тенденції до підвищення імунорегуляторного індекса T_x/T_s по відношенню до другої групи. Так, у I групі імунорегуляторний індекс становив 2,6, а в II групі відповідно склав 1,9 ($p > 0,05$), тобто, створюються умови для посилення активності ефекторних клітин запалення. Таке посилення Т-хелперної активності лімфоцитів визначало, на наш погляд, більш тяжкий перебіг нападу бронхіальної астми в перший день госпіталізації та особливості запальної реакції бронхів.

Таким чином, отримані результати досліджень дозволили припустити, що в пацієнтів шкільного віку з бронхіальною астмою, що мають статус повільних ацетиляторів, перебіг астми, незважаючи на пізніший початок захворювання, характеризується тяжчим перебігом впродовж перших трьох днів періоду нападу бронхіальної астми. Ці клінічні особливості асоціюють із змінами в імунорегуляторній ланці у вигляді підвищення кількості Т-клітин, функція яких асоціює із хелперною, а також тенденцією до виснаження резерву киснезалежного метаболізму еозинофільних гранулоцитів периферичної крові, а також активацією нейтрофільної ланки запалення. Водночас бронхообструктивний синдром у повільних ацетиляторів є лабільнішим, що характеризується "вирівнюванням" тяжкості бронхіальної обструкції, визначеної за бальною системою, на сьомий день стаціонарного лікування. Отримані дані дають можливість формування груп пацієнтів підвищеного ризику для подальшого апіорного визначення стартової терапії.

Висновки

1. У пацієнтів із повільним типом ацетилювання перебіг бронхіальної астми характеризується тяжчим та водночас лабільнішим бронхообструктивним синдромом в асоціації з підвищенням активності Т-лімфоцитів, функція яких асоціює із хелперною, зниженням резерву киснезалеж-

ного метаболізму еозинофілів крові та активацією нейтрофільної ланки запалення.

2. Характер ацетилювання можна використати як скринінговий тест тяжкості бронхіальної обструкції в перший день госпіталізації для формування більш активної лікувальної тактики та призначення базисної терапії.

Перспективи подальших досліджень. У подальшому планується вивчити цитокіновий статус хворих на бронхіальну астму дітей з різними типами ацетилювання та інших генетичних маркерів, наприклад груп крові.

Література

1. Гавалов С.М., Рябова О.А., Вавилин В.А., и др. Ассоциация полиморфизма генов ферментов биотрансформации и детоксикации ксенобиотиков с особенностями бронхиальной астмы у детей // Аллергология.-2000.- N3.- С. 14-20.
2. Диагностика и лечение острых пневмоний и ОРВИ, осложненных БОС у детей раннего возраста / Безруков Л.А., Нечитайло Ю.Н., Черевко С.А., и др. / Под ред. А.Ф.Мозолева.-Черновцы, 1989.-23с.
3. Ляхович В.В., Гавалов С.М., Вавилин В.А. и соавт. Полиморфизм генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков и особенности бронхиальной астмы у детей // Пульмонология.- 2002.- N2.- С. 31-38.
4. Огнев В.А., Галічева Н.О. Вивчення поширеності і тяжкості симптомів бронхіальної астми серед міських дітей за програмою ISAAC// Вісн. соц. гігієни і ООЗ України.-2000.-N2.- С.27-30.
5. Соблирова Ж.Х., Харина Е.А. Быстрый тип ацетилирования – возможный маркер предрасположенности к заболеваниям органов мочевой системы// Нефрология и диализ.- 1999.- Т.1, N1.- С.78-82.
6. J. Douwes, P. Gibson, J. Pekkanen Non-eosinophilic asthma: importance and possible mechanisms // Thorax.- 2002.- Vol.57.- P. 643-648.
7. Fletcher R.H., Fletcher S.W., Wagner E.H. Clinical epidemiology – the essentials //William & Wilkins, Baltimore.- London.- 1982.-223 p.
8. Malcolm R Sears Epidemiology of childhood asthma// The Lancet.- 1997.-Vol.350, №9083.- P.1015-1020.
9. Nacak M, Filiz A Association between the N-acetylation genetic polymorphism and bronchial asthma// Br J Clin Pharmacol.- 2002.- Vol.54 №2.- P. 671.
10. Park B.H., Ficing S.M., Smithwick E.M. Infection and nitrobluetetrasolium reduction by neutrophils – a diagnostic aid // Lancet.-1968.- Vol.11, №7567.-P.532-534.

**CLINICO-IMMUNOLOGICAL PECULIARITIES OF THE BRONCHIAL ASTHMA COURSE
IN SCHOOLCHILDREN SUBJECT TO ACETYLATION TYPE**

S.I.Prunchak

Abstract. A study of the clinical and immunological peculiarities of the bronchial asthma course in schoolchildren subject to acetylation type, has shown that in patients with a slow type of acetylation the course of a bronchial asthma attack is characterized by a more severe (OR=3,36; 95% CI 0,65-16,67, $X^2=4,76$, $P<0,05$) and at the same time, more labile syndrome of bronchial obstruction, in association with an increase of the T-lymphocyte activity whose function associates with the helper one, and a reduction of the reserve of oxygen-dependent metabolism of blood eosinophiles.

Key words: children, bronchial asthma, acetylation, immunological peculiarities.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Buk. Med. Herald. – 2005. – Vol.9, №3. - P.112-115

Надійшла до редакції 23.03.2005 року