

МАРКЕРИ ВАЖКОГО НЕКОНТРОЛЬОВАНОГО ПЕРЕБІГУ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ У ДІТЕЙ ШКІЛЬНОГО ВІКУ

С.І. Прунчак, Л.О. Безруков

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Резюме. В статті наведені результати комплексного обстеження 118 дітей шкільного віку, хворих на бронхіальну астму. Виявлено, що відносний ризик розвитку важкого ступеня обструкції бронхів у дітей із повільним типом ацетилювання щодо хворих зі швидким ацетиляторним фенотипом становить 1,5 [95% ДІ: 1,1–2,1] при відношенні шансів 2,1 [95% ДІ: 0,8–5,0]. Показано, що використання даного тесту є доцільним в якості доступного та неінвазивного прогностичного маркера важкого перебігу нападів бронхіальної астми.

Ключові слова: діти, бронхіальна астма, тип ацетилювання.

Вступ

Зростання частоти госпіталізацій з приводу бронхіальної астми (БА) в останні роки пов'язане не стільки зі збільшенням кількості хворих, скільки із важчим перебігом захворювання. Тяжка, неконтрольована БА у дітей характеризується непередбачуваним перебігом, оскільки адекватно підібрана терапія зазвичай не призводить до бажаного результату.

Слід зазначити, що фактори, які сприяють розвитку тяжкого персистуючого перебігу астми, є досить різноманітними: захворювання верхніх дихальних шляхів, синусити, контакт з алергеном, емоційні та психологічні фактори, тютюнокуріння, ожиріння, гастроєзофагеальний рефлюкс, надмірне застосування β_2 -агоністів тощо. [13,14]. Окремі вчені акцентують увагу на тому, що індекс маси тіла корелює із важкістю перебігу захворювання, оскільки 76% дітей, хворих на тяжку форму БА, мають надмірну вагу, проте остаточно цей взаємозв'язок не доведений.

Вірусні чинники (респіраторно-синцитіальний вірус, риновірус, вірус грипу тощо) також, ймовірно, мають значення для розвитку загострень астми і важкого перебігу захворювання внаслідок зниження CD8 контролю та підвищення синтезу IL-4, IL-5 та інших прозапальних медіаторів, а також посилення інфільтрації стінки бронхів еозинофілами [14,15].

Водночас у ряді робіт показано, що у дітей старшого віку існує зв'язок між частотою нападів астми, важкістю перебігу захворювання та мікоплазменною і хламідійною інфекціями. При цьому відмічали епізоди бронхообструкції та посилення гіперреактивності бронхів внаслідок прямої чи опосередкованої дії медіаторів запалення, ремоделювання дихальних шляхів у результаті оксидантного стресу, протеолізу та гіперпродукції слизу бронхіальними залозами [5]. Значення бактеріальних чинників також можна пояснити з позицій клінічної генетики поліморфізмом гена, який кодує рецептор CD14, до ендотоксинів бактерій, що знаходиться в тісному зв'язку з генетичною ділянкою, яка контролює рівень загального IgE та впливає на розвиток бронхіальної гіперреактивності у дітей з БА [8].

Дослідження генетичної складової розвитку важкої астми дозволили зробити припущення про наявність спеціальних генів, що первісно визначають фенотип важкої астми [10]. У ряді робіт продемонстровано наявність позитивного кореляційного зв'язку між поліморфізмом IL-4 і рецептора IL-4 та важкістю перебігу БА, а також відмічено, що поліморфізм IL-4 може зумовлювати гіперпродукцію IgE [12]. Поряд з цим зниження активності протизапальних медіаторів (IL-10, IL-1) також, ймовірно, пов'язане з важкістю перебігу астми та є генетично детермінованим [12].

Окрім того, слід визнати, що важкість перебігу астми також залежить від індивідуальної чутливості організму дітей до призначеної терапії, яка підлягає генетичному контролю. Так, показано, що важкість БА пов'язана зі специфічною індивідуальною відповіддю на призначене лікування синтезом інгібіторів лейкотриєнів, що обумовлено генетичним поліморфізмом 5-ліпооксигенази [12]. Поряд з цим встановлено, що поліморфізм гена β_2 -адренергічного рецептора — β_2 -AR, який локалізується на 5q хромосомі, також асоціює з розвитком більш тяжких форм бронхіальної астми, нічними її нападами та бронхіальною гіперреактивністю [9]. Окрім того виявлено, що одна з варіантних форм цього рецептора швидко деградує під впливом β_2 -агоністів, внаслідок чого пацієнти стають нечутливими до вказаних препаратів.

Таким чином, враховуючи гетерогенність групи пацієнтів з важкою БА та наявність впливу різноманітних тригерних факторів, можна визнати, що запалення при тяжкому перебігу астми неоднорідне. У дослідженнях відмічена наявність еозинофільного та нееозинофільного варіантів запального процесу в бронхах хворих на БА дітей [4]. Проте більшість авторів вказують, що у розвитку важкої астми переважну роль відіграють нейтрофільні гранулоцити, за деякими даними вони становлять до 75% випадків [11]. Збільшення вмісту нейтрофілів відмічено у харкотинні хворих на важку форму БА, що отримували високі дози інгаляційних або системних кортикостероїдів, проте, на думку інших дослідників, ця форма астми є одним із підтипів захворювання, за якого високі дози стероїдів зменшують рівень еозинофілів та підвищують активність нейтрофільних гранулоцитів крові. Однак остаточно не встановлено, який механізм та клінічні прояви має цей вид запального процесу, що потребує подальшого вивчення.

Поряд з цим дослідження останніх років показали, що погіршення функції легень, особливо при важкій формі БА, пов'язане зі структурною перебудовою бронхів і паренхіми легень [6]. Водночас інші автори вказують, що розвиток важкої БА імовірно пов'язаний з процесами ремоделювання у дихальних шляхах. На думку Fedorov I.A. et al. [7], процеси відкладання колагену та проліферація фіброblastів передують еозинофільній інфільтрації стінки бронхів та в деяких випадках відбуваються набагато раніше за дебют симптомів астми.

Таким чином, виявлені структурні зміни стінки бронхів порушують їх функцію, змінюють реактивність, обумовлюють більш важкий перебіг захворювання та розвиток резистентності до кортикостероїдних препаратів.

У ряді досліджень виявлено асоціативні зв'язки важкого перебігу БА та NAT2-генотипу, зокрема повільним ацетиляторним фенотипом, що пов'язаний з низькою активніс-

ттю ферменту біотрансформації ксенобіотиків, однак ці дослідження характеризуються суперечливістю отриманих даних, що потребує подальшого вивчення [1].

На підставі наведеного вище можна вважати, що пошук доступних, інформативних маркерів тяжкості астми, що надасть можливість визначити варіанти запального процесу в дихальних шляхах, є актуальним, оскільки призначення адекватної індивідуальної терапії хворим та її ефективність залежать саме від вказаних особливостей.

Мета дослідження: вивчення особливостей перебігу бронхіальної астми у дітей з різними типами ацетилювання.

Матеріал і методи дослідження

Під нашим спостереженням знаходилось 118 дітей шкільного віку, хворих на БА, які обстежені в умовах обласної дитячої клінічної лікарні №1 м. Чернівці. Усім дітям проведено комплексне клініко-параклінічне та імунологічне обстеження; вивчалися показники клітинного та гуморального імунітету; проводили визначення киснезалежного метаболізму еозинофілних та нейтрофілних гранулоцитів крові за тестом із нитросинім тетразолієм (НСТ-тест) у спонтанному та стимульованому пірогеналом варіантах з визначенням його резерву, а також кількість Т-лімфоцитів та їх субпопуляцій, вмісту інтерлейкіну-4 та загального імуноглобуліну-Е. Усім дітям проводили визначення генетичного маркера – типу ацетилювання за методом Пребстинг-Гаврилова в модифікації Тимофєєвої. Сформовані 2 клінічні групи: I група – 68 дітей з повільним типом ацетилювання, II група – 50 хворих зі швидким ацетиляторним фенотипом. За основними клінічними характеристиками групи спостереження були порівняними: частка хлопчиків у I групі становила 72,1%, а в II групі – 82,0% (p>0,05); середній вік пацієнтів I групи дорівнював 11,1 року, II групи – 11,9 року (p>0,05). Клінічну оцінку важкості бронхообструкції проводили в динаміці за бальною шкалою [2]. Оцінку важкості перебігу захворювання проводили згідно з рекомендаціями МОЗ України (наказ МОЗ України від 27.12.2005 №767) та GINA-2004.

Статистична обробка одержаних результатів проводилася із використанням пакета прикладних програм Statistika 5.0. Дослідження виконані з дотриманням положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину і рекомендацій Комітету з біетики при Президії АМН України.

Результати досліджень та їх обговорення

У таблиці 1 наведені показники активності N-ацетилтрансферази, за якою проводили розподіл на клінічні групи спостереження.

Отримані дані продемонстрували вірогідне збільшення активності N-ацетилтрансферази у пацієнтів з інтермітуючим легким перебігом захворювання та зниження процесів метаболізму серед пацієнтів із важким персистоючим перебігом захворювання. Зауважимо, що, якщо в загальній групі обстежених дітей співвідношення повільних та швидких «ацетиляторів» становило близько 57,6% та 43,4% відповідно, то серед хворих на важку БА акценти даного співвідношення стосувалися дітей із низькою активністю N-ацетилтрансферази, частка яких зросла до 67,3% випадків важкого варіанту перебігу захворювання.

Виходячи з цього, доцільним було припустити, що і важкість перебігу нападів БА у дітей із низькою активністю N-ацетилтрансферази також буде виразнішою. Висунуте припущення підтверджувалося наявністю вірогідного негативного кореляційного зв'язку активності даного ферменту із важкістю нападів БА у популяції обстежених дітей ($r = -0,2$, $p < 0,05$), що, в цілому, співпадало з літературними даними [1,3].

Враховуючи, що в процесі реакцій ацетилювання відбувається біотрансформація біологічно активних речовин, які беруть участь у запуску запальних процесів при БА, висунуте припущення щодо можливості зв'язків активності N-ацетилтрансферази з імунологічними показниками. Так, відмічено наявність слабких негативних вірогідних корелятивних зв'язків активності даного ферменту із відносним вмістом паличкоядерних нейтрофілів крові, активності даних гранулоцитів крові за результатами НСТ-тесту та показників хелперно-супресорного співвідношення (CD4/CD8). Поряд з цим відмічено слабкий вірогідний позитивний кореляційний зв'язок активності N-ацетилтрансферази із концентрацією інтерлейкіну-4 у сироватці крові та вмістом CD8+ лімфоцитів крові.

Таким чином, отримані результати дали можливість припустити, що у пацієнтів із низькою метаболічною активністю запальний процес у дихальних шляхах перебігає із активацією переважно нейтрофілних гранулоцитів крові та дає підставу стверджувати про виразніше залучення інтерлейкіну-4 у запуску запального процесу у пацієнтів із прискореними метаболічними процесами.

У I клінічній групі інтермітуючий, персистоючий (легкий, середньої тяжкості і тяжкий) перебіг БА відмічався у 2,9±1,1%, 4,5±1,3%, 44,1±6,0% та 48,5±6,8% пацієнтів відповідно. Серед представників II клінічної групи розподіл за важкістю перебігу захворювання виявився наступним: 14,0±3,8% (p<0,05), 4,0±1,2%, 50,0±7,0% та 32,0±6,6% випадків (p>0,05). При цьому відносний ризик розвитку важкої персистоючої БА у дітей із повільним типом ацетилювання по відношенню до швидких «ацетиляторів» становив 1,5 [95% ДІ: 1,1–2,0] при відношенні шансів 2,0

Таблиця 1

Показники активності N-ацетилтрансферази залежно від важкості захворювання у пацієнтів груп порівняння*

Клінічні групи	Важкість перебігу астми/активність N-ацетилтрансферази, %			
	інтермітуюча	персистоюча		
		легка	середньоважка	важка
I група	63,5±0,4	61,4±3,8	62,9±1,7	66,0±1,4
II група	86,3±1,9	85,3±1,6	84,3±1,1	81,7±1,4

Примітка: *p<0,05.

Таблиця 2

Динаміка клінічних проявів БОС (в балах) у пацієнтів груп порівняння

Клінічні групи	Кількість дітей	Важкість БОС в балах, день хвороби						
		1 день	2 день	3 день	4 день	5 день	6 день	7 день
I група	68	17,3±0,5	15,3±0,5	12,6±0,5	9,9±0,4	7,7±0,3	6,3±0,3	4,7±0,2
II група	50	15,5±0,6	13,7±0,6	10,5±0,5	8,3±0,4	7,0±0,3	5,7±0,3	4,3±0,3
p		<0,05	>0,05	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05

[95%ДІ:0,9–4,3]. Незважаючи на те, що саме повільний тип ацетилювання підвищував ризик розвитку важкої БА, цей феномен, на нашу думку, недоцільно використовувати як самостійний діагностичний тест для виявлення даного варіанту перебігу захворювання. Так, його чутливість становила 67%, а специфічність — 49%. Позитивна передбачувана цінність даного тесту становила 48%, а негативна — 68%. Таким чином, при використанні повільного ацетиляторного фенотипу для верифікації ризику формування важкої БА відзначено, що частота хибнопозитивних та хибнонегативних результатів може очікуватися у кожного другого хворого.

У таблиці 2 наведена виразність нападів БА у дітей клінічних груп порівняння впродовж перших семи діб лікування в стаціонарі.

Отримані результати дали можливість вважати, що впродовж перших чотирьох діб лікування прояви обструкції бронхів у дітей із повільним типом ацетилювання були більш виразними, ніж у швидких «ацетиляторів». При цьому при надходженні до стаціонару у дітей І клінічної групи частіше відмічався важкий ступінь обструкції бронхів. Так, відносна кількість хворих, у яких тяжкість обструкції бронхів оцінювалася у понад 17 балів, у І клінічній групі становила 57,7%, а в ІІ — 35,7% ($p < 0,05$). Відносний ризик розвитку важкого ступеня обструкції бронхів у дітей із повільним типом ацетилювання щодо хворих зі швидким ацетиляторним фенотипом становив 1,5 [95%-ДІ:1,1–2,1] при відношенні шансів 2,1 [95%-ДІ:0,8–5,0].

Таким чином, визначення типу ацетилювання як прогностичного маркера важкого перебігу нападів БА, що найчастіше виникають при важкому неконтрольованому перебігу захворювання, є перспективним та, на нашу думку, може вважатися одним з доступних і неінвазивних генетичних маркерів, при дослідженні яких лікар може зробити припущення про індивідуальні особливості швидкості метаболічних процесів в організмі дитини.

Висновки

1. Серед пацієнтів, хворих на важку БА, удвічі частіше спостерігається наявність повільного ацетиляторного фенотипу; співвідношення повільних і швидких «ацетиляторів» дорівнювало 67,3% та 36,7% відповідно. Серед загальної популяції обстежених дітей дане співвідношення становило 57,6% та 43,4% відповідно.

2. Повільний тип ацетилювання визначає ризик важкого перебігу нападів БА (відносний ризик дорівнює 1,5 [95%-ДІ:1,1–2,1] при відношенні шансів 2,1 [95%-ДІ:0,8–5,0]) та важкого перебігу захворювання (відносний ризик становив 1,5 [95%-ДІ:1,1–2,0] при відношенні шансів 2,0 [95%-ДІ:0,9–4,3]) порівняно з хворими зі швидким типом ацетилювання.

3. У дітей, хворих на БА, повільний тип ацетилювання асоціюється з активацією нейтрофільних гранулоцитів крові, а швидкий — із підвищенням вмісту інтерлейкіну-4, що, ймовірно, віддзеркалює наявність нейтрофільного та еозинофільного варіанту запалення відповідно.

ЛІТЕРАТУРА

1. Генотипический и фенотипический полиморфизм N-ацетилтрансфераз в роли предикторов бронхолегочных заболеваний / О.А. Яковлева, А.И. Косован, О.В. Дякова и др. // Пульмонолог. — 2003. — №4. — С. 115–121.
2. Диагностика и лечение острых пневмоний и ОРВИ, осложненных БОС у детей раннего возраста / Л.А. Безруков, Ю.Н. Нечитайло, С.А. Червико и др.; Под ред. А.Ф. Мозолева. — Черновцы, 1989. — 23 с.
3. Полиморфизм генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков и особенности бронхиальной астмы у детей / В.В. Ляхович, С.М. Гавалов, В.А. Вавилин и др. // Пульмонолог. — 2002. — №2. — С. 32–38.
4. Characterisation of atopic and non-atopic wheeze in 10 year old children / R.J. Kurukulaaratchy, M. Fenn, S. Matthews et al. // Thorax. — 2004. — Vol. 59. — P. 563–568.
5. Chlamydia pneumoniae and mycoplasma pneumoniae in respiratory specimens of children with chronic lung diseases / N. Teig, A. Anders, C. Schmidt et al. // Thorax. — 2005. — Vol. 60. — P. 962–966.
6. Early thickening of the reticular basement membrane in children with difficult asthma / D.N. Payne, A.V. Rogers, E. Adelroth et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2003. — Vol. 167. — P. 78–82.
7. Epithelial stress and structural remodeling in childhood asthma / I.A. Fedorov, S.J. Wilson, D.E. Davies et al. // Thorax. — 2005. — Vol. 60. — P. 389–394.
8. Gene-environmental interaction in asthma / L.A. Yang, S. Savarimuthu, S.T. Kim et al. // Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol. — 2007. — Vol. 7, №1. — P. 75–82.
9. Liggett S.B. Genetic variability of the β_2 adrenergic receptor and asthma exacerbations // Thorax. — 2006. — Vol. 61. — P. 925–927.
10. Martinez F.D. Genes, environments, development and asthma: a reappraisal // Eur. Respir. J. — 2007. — Vol. 29. — P. 179–184.
11. McDougall C.M., Helms P.J. Neutrophil airway inflammation in childhood asthma // Thorax. — 2006. — Vol. 61. — P. 739–741.
12. Meyers D.A., Larj M.J., Lange L. Genetics of asthma and COPD // Chest. — 2004. — Vol. 126. — P. 105–110.
13. Risk factors of frequent exacerbations in difficult-to-treat asthma / A. Brinke, P.J. Sterk, A.M. Masclee et al. // Eur. Respir. J. — 2005. — Vol. 26. — P. 812–818.
14. Singh A.M., Busse W.W. Asthma exacerbations — 2: aetiology // Thorax. — 2006. — Vol. 61. — P. 809–816.
15. Study of modifiable risk factors for asthma exacerbations: virus infection and allergen exposure increase the risk of asthma hospitalization in children / C.S. Murray, G. Poletti, T. Kebabdzic et al. // Thorax. — 2006. — №61. — P. 376–382.

МАРКЕРЫ ТЯЖЕЛОГО НЕКОНТРОЛИРУЕМОГО ТЕЧЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА

С.И. Прунчак, Л.А. Безруков

Резюме. В статье приведены результаты комплексного исследования 118 детей школьного возраста, больных бронхиальной астмой. Отмечено, что относительный риск развития тяжелой обструкции бронхов у детей с медленным типом ацетилювания по сравнению с быстрыми «ацетиляторами» составляет 1,5 [95%ДІ:1,1–2,1] при соотношении шансов 2,1 [95%ДІ:0,8–5,0]. Показано, что использование данного теста оправдано в качестве доступного и неинвазивного прогностического маркера тяжелого течения приступов бронхиальной астмы.

Ключевые слова: дети, бронхиальная астма, тип ацетилювания.

THE MARKERS OF THE SEVERE UNCONTROLLED COURSE OF BRONCHIAL ASTHMA IN SCHOOL AGE CHILDREN

S.I. Prunchak, L.O. Bezrukov

Summary. The paper deals with the results of a complex examination of 118 school age children with bronchial asthma. It was noted that relative risk of a development of the severe rate of bronchial obstruction in children with a slow type of acetylation compared to patients with a fast acetylating phenotype made up 1,5 [95% CI: 1,1– 2,1] under the ratio of chances 2,1 [95% CI: 0,8–5,0]. It was indicated that it is advisable to use this test as an accessible and noninvasive prognostic marker of the severe course of a bronchial asthma attacks.

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