

## Литература

1. Брейкин Д.В., Коростовцев Д.С. Нормальные показатели пиковой скорости выдоха у здоровых детей. Стандартная шкала Wright и европейская шкала EN 13826 (EN 23747) // *Вопросы практической педиатрии*. – 2012; 7 (6): 19-23.
2. Брейкин Д.В., Коростовцев Д.С. Сравнительные характеристики пиковой скорости выдоха у детей, больных бронхиальной астмой // *Пульмонология детского возраста: проблемы и решения*. Под ред. Ю.Л. Мизерницкого, А.Д. Царегородцева. Выпуск 13. – М.: ИД «Медпрактика-М» – 2013: 161-165.
3. Коростовцев Д.С., Брейкин Д.В. Сравнение пиковой скорости выдоха у здоровых детей и детей, страдающих бронхиальной астмой // *Практическая медицина*. – 2014; 3 (79): 102-106.

**Ключевые слова:** дети, нормативы пиковой скорости выдоха, суточная лабильность бронхов, бронхиальная астма.

## Значимость показателей гиперреактивности дыхательных путей в диагностике эозинофильного фенотипа бронхиальной астмы у детей в зависимости от ацетиляторного полиморфизма

Ортеменка Е.П.

*Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы, Украина*

Бронхиальная астма (БА) относится к наиболее частым хроническим заболеваниям детского возраста. Согласно данным центра медицинской статистики МЗ Украины, за последние 10 лет распространенность данной патологии у детей увеличилось вдвое (с 2,6 до 5,2%). При этом, распространенность БА в детской популяции колеблется от 5% до 12%, а за рубежом достигает 30%, что, вероятно, объясняется не только популяционными различиями, но и несовершенством диагностики [Holgate S.T., 2007].

Резистентность к стандартной базисной контролирующей терапии, встречающаяся у 30–50% пациентов, связывают с фенотипической неоднородностью БА, в развитии которой большую роль играют как факторы внешней среды, так и генетическая предрасположенность [Berry M.A., 2007; Holgate S.T., 2007]. При этом, основной парадигмой в патогенезе БА остается воспаление дыхательных путей, приводящее к повышенной гиперреактивности бронхов (ГРБ) к различным триггерным факторам и клиническим симптомам заболевания в виде повторных эпизодов бронхообструктивного синдрома. Воспалительная теория, в свою очередь, обозначила основное направление в лечении этого хронического заболевания – длительная инга-

ляционная противовоспалительная терапия [Berry M.A., 2007; Cowan D.C., 2010; Siddiqui S., 2007].

Вместе с тем, остается бесспорным тот факт, что генетическая компонента является одной из весомых в достижении контроля над заболеванием, поскольку она формирует определенный фенотип БА, предопределяет особенности ответа на стимулы внешней среды и ответ на медикаментозную терапию [Batra J., 2008; Berry M.A., 2007]. Отмечено, что именно полиморфизм генов, кодирующих ферменты второй фазы детоксикации ксенобиотиков, влияет на функциональность данных ферментов в легких и других органах, повышает генетическую предрасположенность к окислительному стрессу и БА.

Учитывая литературные данные об ассоциации атопической БА с генетически детерминированным полиморфизмом N-ацетилтрансферазы – фермента, который определяет особенности направленности метаболических процессов [Batra J., 2008], целесообразной казалась комплексная оценка диагностической ценности типа ацетилирования и показателей ГРБ в верификации эозинофильного фенотипа БА.

На базе пульмоаллергологического отделения областной детской клинической больницы г. Черновцы обследовано 116 школьников, страдающих БА. Всем детям исследовали цитологический состав индуцированной ингаляциями гипертонических растворов (3%, 5%, 7%) натрия хлорида мокроты по методу Ravid I.D. в модификации Pizzichini M.M. (1997). Эозинофильный фенотип БА (I группа) диагностировали у 66 детей (56,9%) при наличии в индуцированной мокроте 3% и более эозинофилов [Berry M.A., 2007; Cowan D.C., 2010]. У 50 пациентов (43,1%) при относительном содержании в цитограмме клеточного осадка мокроты менее 3% ацидофильных гранулоцитов, или при их отсутствии, верифицировали нейтрофильный фенотип БА (II группа) [Cowan D.C., 2010; Siddiqui S., 2005]. Тип ацетилирования определяли методом Пребстинга и Гавриловой в модификации Тимофеевой (1971). Гипервосприимчивость бронхов определяли по данным «дозозависимой кривой» (ДЗК), которая отображает крутизну наклона кривой «поток-объем», полученной во время проведения спирографической ингаляционной провокационной пробы с гистамином. При интерпретации полученных данных исходили из того, что чем выше показатель ДЗК, тем значительнее ГРБ.

Полученные данные анализировались методами биостатистики и клинической эпидемиологии с определением специфичности (СТ) и чувствительности (ЧТ) теста, прогнозируемой ценности положительного (ПЦПР) и отрицательного (ПЦОР) результатов, с указанием их 95% доверительного интервала (95% ДИ), а также положительного (ОП +)

и отрицательного (ОП –) отношения правдоподобия теста в верификации заболевания.

Установлено, что среди больных эозинофильной БА чаще регистрировался медленный тип ацетилирования. Так, в I группе содержание в моче ацетилированного сульфадимезина менее 75%, что ассоциирует с медленным типом ацетилирования, определялось у половины пациентов (50,0±7,2%), а в группе сравнения – только у трети больных (35,9±7,6%) ( $P > 0,05$ ).

При оценке результатов провокационного теста с серийным разведением гистамина установлено, что достоверно большая ГРБ определялась у пациентов с эозинофильным фенотипом БА. А именно, показатель ДЗК в среднем составил 2,1±0,1 у.е. у больных I клинической группы и 1,8±0,1 у.е. у детей группы сравнения ( $P < 0,05$ ). Одновременно, в когорте детей со значительной реактивностью бронхов, определяемой при показателях ДЗК  $\geq 1,8$  у.е., медленный тип ацетилирования регистрировался вдвое чаще при эозинофильном фенотипе БА. Так, в популяции детей с указанной выше ГРБ, доля пациентов с медленным типом ацетилирования составляла 55,0% в I клинической группе и только 25,0% ( $P < 0,05$ ) – в группе сравнения.

Диагностическая ценность такого комплексного лабораторно-инструментального теста как содержание в моче ацетилированного сульфадимезина меньше 75% и определение значительной бронхиальной гипервосприимчивости (ДЗК  $\geq 1,8$  у.е.) к гистамину в верификации эозинофильного фенотипа БА характеризуется следующими показателями: ЧТ=72% [95% ДИ = 57,5–83,8], СТ=76% [95% ДИ = 61,8–86,9], ПЦПР=75% [95% ДИ = 60,4–86,4], ПЦОР=73,0% [95% ДИ = 59,0–84,4], ОП + = 3,0 и ОП – = 0,4.

Таким образом, у больных бронхиальной астмой с эозинофильным характером воспалений дыхательных путей отмечается существенное повышение гиперреактивности бронхиального дерева, особенно у детей с медленным типом ацетилирования. Однако, наличие значительной гипервосприимчивости дыхательных путей к гистамину (ДЗК  $\geq 1,8$  у.е.) при одновременной регистрации медленного типа ацетилирования у детей, страдающих бронхиальной астмой, можно использовать только как дополнительный диагностический тест, подтверждающий эозинофильный фенотип БА. При этом, в связи с регистрацией у трети (28%) пациентов ложноотрицательных результатов данного комплексного исследования (ЧТ=72%, ПЦОР=73%), данный тест нецелесообразно использовать как самостоятельный скринирующий маркер эозинофильного фенотипа БА.

**Ключевые слова:** дети, эозинофильный фенотип бронхиальной астмы, гиперреактивность бронхов, ацетиляторный полиморфизм.

## Клинико-эпидемиологические, генетические и этнические особенности бронхиальной астмы у подростков Забайкалья

Батожаргалова Б.Б., Мизерницкий Ю.Л., Зинченко Р.А.

НИКИ педиатрии РНИМУ им.Н.И. Пирогова Минздрава РФ,  
Медико-генетический научный центр РАМН, г.Москва

На основании результатов крупного 3-х этапного эпидемиологического исследования ISAAC, выполненного в Агинском бурятском округе Забайкалья, и комплексного клинико-инструментального и генетического обследования респондентов с астмоподобными симптомами, представилось возможным заключить следующее.

Распространенность бронхиальной астмы в сельской местности Забайкалья выше у курящих подростков, чем у некурящих, что доказывает значимость табакокурения в качестве фактора риска формирования бронхиальной астмы и сопутствующих явлений хронического бронхита. У курящих подростков бронхиальная астма чаще имеет неконтролируемое течение; приступы отличаются большей тяжестью и выраженностью клинических симптомов, чаще требуют назначения антибактериальной терапии, вследствие обострения гнойного бронхита курильщика. У подверженных пассивному курению в домашних условиях подростков бронхиальная астма дебютирует в более раннем возрасте, чем у не экспонированных к табаку.

Развитие бронхиальной астмы у бурят ассоциировано с полиморфными вариантами генов *GSDMB*(rs7216389) и *NOS3* (VNTR), у русских подростков – с полиморфными вариантами генов *GSDMB*(rs7216389), *NOS2A* (CCTTT)<sub>n</sub> и *CHRNA5* (rs16969968). Определены этноспецифические маркеры повышенного риска формирования заболевания: носительство аллеля S, содержащего короткие tandemные повторы, гена *NOS2A* (CCTTT)<sub>n</sub> и гомозиготного генотипа G/G полиморфизма *CHRNA5* (rs16969968) у подростков русской этногруппы; аллеля 4 и генотипов 4/4 и 4/5 *NOS3* (VNTR) у подростков бурятской национальности. Маркером повышенного риска развития бронхиальной астмы у подростков бурятской и русской национальностей явились аллель T и гомозиготный генотип T/T полиморфизма *GSDMB* (rs7216389). Показана ассоциация аллелей исследуемых генов с клинико-лабораторными показателями: с ранним дебютом бронхиальной астмы (в возрасте до 6 лет) – аллеля rs7216389\*С гена *GSDMB* у бурят; аллеля L, содержащего tandemные повторы 9.3, гена *THO1*(STR) у русских больных; с повышенным уровнем IgE в сыворотке крови – минорного ал-