

УДК 616.248-036.1-07-053.2:575.21

КЛІНІЧНО-ПАРАКЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ОКРЕМИХ ФЕНОТИПІВ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ У ДІТЕЙ

Тарнавська С.І.

Буковинський державний медичний університет

Січкач І.Б., Манойленко Г.І.

КМУ «Обласна дитяча клінічна лікарня» м. Чернівці

Проведено комплексне клінічно-імунологічне обстеження I-II рівня 120 дітей, хворих на бронхіальну астму. Виділено 6 фенотипів захворювання: гіпогранулоцитарний, еозинофільний, нейтрофільний, гіпергранулоцитарний, повільний та швидкий ацетиляторні фенотипи. Показано, що гіпергранулоцитарний та повільний ацетиляторний фенотип асоціювали зі шкірними проявами atopії в ранньому віці, високими показниками генеалогічного індексу за atopічними захворюваннями, тяжким неконтрольованим перебігом захворювання. Шанси втрати контролю за наявності гіпергранулоцитарного запального патерну крові підвищувались у 3,8 разу, за повільного ацетиляторного статусу – у 1,7 разу.

Ключові слова: астма, фенотип, діти, запальний патерн крові, тип ацетилювання.

Актуальність теми. Науковцями всього світу визнано, що бронхіальна астма як захворювання представляє собою гетерогенну групу, що складається з багатьох фенотипів, які характеризуються притаманною клінічною картиною а також ефективністю лікування [4, с. 198]. Мультифакторність та гетерогенність захворювання зумовлює часткову ефективність терапії бронхіальної астми згідно існуючих міжнародних та вітчизняних протоколів лікування, оскільки досягнення бажаного рівня контролю можливе лише у 60% випадків [2, с. 96].

Рядом авторів запропонований наступний розподіл фенотипів бронхіальної астми: 1) за клінічними даними: відповідно віку початку захворювання, тяжкості, природнього перебігу; 2) за тригерними чинниками – алергічна і неалергічна, астма фізичної напруги, вірус-тригерний чи мультитригерний візинг; 3) за відповіддю на лікування глюкокортикостероїдами; 4) за характером запалення бронхів – еозинофільна і нееозинофільна астма; 5) за активністю запалення дихальних шляхів – за вмістом метаболітів монооксиду нітрогену в повітрі, що видихається, та в його конденсаті; 6) за функціональними тестами – фіксована і обернена обструкція; 7) за оцінкою гіперсприйнятливості бронхів до прямих і непрямих бронхопровокаційних стимулів [1, с. 8-9].

Наразі найголовнішою метою залишається розробка диференційованих підходів до лікування астми з врахуванням фенотипових характеристик захворювання та генетичних особливостей організму для досягнення оптимального контролю над захворюванням.

Мета роботи. Дослідити клінічно-параклінічні особливості фенотипів бронхіальної астми, які асоціюють із запальними патернами крові, а також характером ацетилювання, для обґрунтування диференційованої лікувальної тактики.

Матеріали і методи дослідження. Для досягнення поставленої мети проведено комплексне клінічно-імунологічне обстеження I-II рівня 120 дітей, хворих на бронхіальну астму. Діагноз встановлено з урахуванням міжнародних рекомендацій GINA-2013 та наказу МОЗ України [3, с. 25]. Вивчалися показники клітинного та гуморального імунітету, вміст у периферичній кро-

ві Т-лімфоцитів та їх субпопуляцій, а у сироватці крові – рівень імуноглобулінів класів А, М, G, Е загального, інтерлейкіну-4, -5, -8. Всім дітям проводили оцінку шкірної чутливості негайного типу до побутових, харчових, епідермальних та пилоквих алергенів. Дослідження генетичного маркера – типу ацетилювання проводили за методом В.М. Пребстинг – В.І. Гаврилова у модифікації Тимофеевої, що характеризував особливості II фази системи біотрансформації ксенобіотиків. За наявності до 75% ацетилюваного сульфадимезину встановлювали повільний тип ацетилювання, при результаті понад 75% – реєстрували швидкий характер ацетилювання.

Залежно від вмісту гранулоцитів крові розрізняли наступні 4 фенотипи астми [5, с. 375]: першу (I) групу склали 34 дитини, які хворіють на БА із гіпогранулоцитарним паттерном запалення (вміст еозинофілів крові < 250 клітин/мм³ та нейтрофілів < 5000 клітин/мм³) (середній вік – 13,7±2,6 роки, частка хлопчиків – 64,7%), до II групи увійшли 60 дітей, хворих на БА з переважно еозинофільним паттерном запалення крові (вміст еозинофілів крові ≥ 250 клітин/мм³) (середній вік – 12,8±2,9 роки, частка хлопчиків – 70,0%), III група сформована з 14 дітей із нейтрофільним запальним паттерном (вміст нейтрофілів крові ≥ 5000 клітин/мм³) (середній вік – 12,6±2,7 роки, частка хлопчиків – 64,3%), а IV групу утворили 12 хворих із гіпергранулоцитарним паттерном запальної відповіді (вміст еозинофілів крові ≥ 250 клітин/мм³ та нейтрофілів ≥ 5000 клітин/мм³) (середній вік – 14,9±1,9 роки (p>0,05); частка хлопчиків – 58,3% (p>0,05).

Одержані результати дослідження аналізували з позицій біостатистики та клінічної епідеміології за допомогою комп'ютерних пакетів «Statistica7» StatSoft Inc. та Excel XP для Windows, різницю показників вважали статистично значущою за p<0,05. Відбір та обстеження пацієнтів відповідали принципам біомедичної етики в педіатрії.

Результати дослідження та їх обговорення. Проведені нами дослідження показали, що середній вік початку захворювання в обстежених пацієнтів становив 6,4±0,3 роки. Дебют астми у віці до 3 років спостерігався у 28,3±5,6% випад-

ків, від 3 до 6 років – у $22,5 \pm 6,5\%$, та пізній дебют хвороби (після 6 років) спостерігався майже у половині пацієнтів (у $49,2 \pm 6,5\%$ спостережень).

В результаті проведених досліджень встановлено, що повільний ацетиляторний статус реєстрували у $57,6\%$ пацієнтів. Для представників даного фенотипу притаманний підвищений ризик тяжкого перебігу бронхіальної астми (відносний ризик-1,5, відношення шансів-2,0), виразніших та більш затяжних нападів обструкції бронхів (відносний ризик-3,4, відношення шансів-3,9) порівняно з дітьми зі швидким ацетиляторним фенотипом. Даний фенотип вирізнявся гіршим ступенем контролю, оскільки у кожній п'ятій дитини виникали часті нічні симптоми захворювання, кожен третій пацієнт потребував застосування більше 4 доз салбутамолу на добу, а у $36,7\%$ випадків виникала необхідність у повторних госпіталізаціях. У $38,3\%$ таких пацієнтів дебют захворювання відбувався в дошкільному віці, вони вирізнялися вказівками на обтяжений спадковий алергологічний анамнез (генеалогічний індекс за атопією- $0,17 \pm 0,01$ ум.од.), переважним штучним вигодовуванням на першому році життя ($40,0\%$ випадків) та тригерним впливом неспецифічних чинників ($49,7\%$) та гострих респіраторних вірусних інфекцій ($26,5\%$). Дослідження імунологічного статусу цих хворих дозволило встановити переважну активацію нейтрофільних гранулоцитів крові, що підтверджувалося наявністю вірогідного кореляційного зв'язку вмісту ІЛ-8 в сироватці крові із підвищенням функціональної активності нейтрофільних гранулоцитів крові за даними НСТ-тесту ($r=0,5$; $p<0,05$), а також гіперреактивності бронхів ($r=0,9$; $p<0,05$) у хворих даної групи.

У $42,4\%$ пацієнтів, хворих на бронхіальну астму реєстрували швидкий ацетиляторний фенотип, який вирізнявся легшим перебігом захворювання, загострення астми асоціювали з виразною участю специфічних провокуючих чинників ($45,8\%$), побутових алергенів, метеофакторів. У 50% дітей зі швидким ацетиляторним статусом відзначали супутні алергічні захворювання та реакції (атопічний дерматит, алергічний риніт, харчову алергію). Оцінка клітинної та гуморальної ланок імунологічного статусу даних пацієнтів дозволила встановити переважно еозинофільний варіант запалення дихальних шляхів, що підтверджувалося наявністю міцного вірогідного кореляційного зв'язку вмісту у сироватці крові ІЛ-5 із підвищенням функціональної активності еозинофільних гранулоцитів крові за даними НСТ-тесту ($r=0,9$; $P<0,05$) та показниками бронхомоторної проби з β_2 -адреноміметиком на рівні дрібних бронхів ($r=0,9$; $P<0,05$). Окрім цього, даному фенотипу притаманними були підвищення відносного вмісту CD 22 – лімфоцитів у крові понад 20% (відносний ризик (ВР) – $2,1$ [95%ДІ: $1,7-2,6$] при співвідношенні шансів (СШ) – $3,8$ [95%ДІ: $2,0-7,4$]) та вмісту ІЛ-5 в крові понад $4,1$ пг/мл (ВР – $1,8$ [95%ДІ: $1,4-2,5$] при СШ – $3,4$ [95%ДІ: $1,9-6,1$]).

За даними ряду авторів [6, с. 166] запропоновано визначати запальні фенотипи бронхіальної астми за показниками вмісту циркулюючих гранулоцитів у периферичній крові. За результатами наших досліджень встановлено, що у $28,3\%$ пацієнтів визначався гіпогранулоцитарний запальний патерн крові, у $50,0\%$ реєстрували еози-

нофільний запальний фенотип астми. $11,7\%$ хворих був притаманний нейтрофільний фенотип бронхіальної астми, та в кожній десятій дитині (10% випадків) спостерігали гіпергранулоцитарний запальний патерн крові.

Детальна оцінка показників тяжкості перебігу БА (табл.1) продемонструвала, що в кожній четвертій дитині (25% випадків) з гіпергранулоцитарним фенотипом БА визначалися часті нічні симптоми захворювання понад 1-3 рази/тиждень, кожен третій пацієнт даної групи потребував застосування швидкодіючих бронходилататорів в обсязі більше 4 доз на день, що свідчило про недостатній рівень контролю астми. Неможливість втримання контролю у хворих із гіпергранулоцитарним фенотипом БА підтверджувалася підвищеною потребою у стаціонарному лікуванні (понад 3 епізоди/рік).

Таблиця 1
Клінічні показники тяжкості бронхіальної астми в дітей груп спостереження

№	Фенотипи бронхіальної астми	Клінічні показники, % випадків		
		Нічні симптоми (1-3 ночі/тижд)	Частота госпіталізацій (понад 3 рази/рік)	Частота застосування β_2 -агоністів (понад 4 дози/день)
1	Гіпогранулоцитарний	18,2	24,7	4,5
2	Еозинофільний	20,0	30,0	10,0
3	Нейтрофільний	30,0	20,0	20,0
4	Гіпергранулоцитарний	25,0	62,5	37,5
5	Повільний ацетиляторний фенотип	19,1	36,7	31,5
6	Швидкий ацетиляторний фенотип	18,3	21,3	18,3
p<0,05		НВ	4-1,2,5,6	4-1,2,6

Гіпергранулоцитарний фенотип БА асоціював із наявністю шкірних проявів атопії в ранньому віці ($50,0\%$), пізнім дебютом бронхіальної астми ($50,0\%$). Для пацієнтів із гіпергранулоцитарним фенотипом БА притаманне цілорічне персистування хвороби ($25,0\%$), або загостреннями у весняно-літній період ($24,0\%$ випадків) за участі специфічних тригерних стимулів. Наявність гіпергранулоцитарного запального патерну крові підвищувала шанси наявності атопічної реактивності за показниками шкірного алерготестування у 5-9 разів, підвищення вмісту інтерлейкіну-5 у крові (понад $16,8$ пг/мл) – у 6,1 разу.

Гіпогранулоцитарний фенотип астми асоціював із найнижчими показниками атопічної реактивності організму, що характеризувалось низькою частотою клінічних проявів атопії в грудному віці ($32,4\%$ випадків), загостренням хвороби переважно в осінньо-зимовий період року (52% спостережень), залученням специфічних тригерних стимулів (харчові, інгаляційні, побутові алергени) лише у третині випадків ($34,7\%$). У пацієнтів із гіпогранулоцитарним фенотипом БА оцінка показників тяжкості перебігу астми продемонстру-

вала відносно задовільний рівень контролю захворювання, оскільки нічні симптоми захворювання понад 1-3 рази/тиждень відмічали у 18,2% хворих, лише у 4,5% випадків мало місце застосування швидкодіючих бронходилататорів в обсязі більше 4 доз/добу, та 23,7% хворих потребували стаціонарного лікування понад 3 рази/рік. Оцінка алергологічного та імунологічного статусу дітей із гіпогранулоцитарним фенотипом БА продемонструвала найнижчі результати шкірного алерготестування, вмісту загального імуноглобуліну Е, інтерлейкінів-4,5 у сироватці крові.

Нейтрофільний фенотип астми характеризувався виразною тяжкістю перебігу захворювання, підвищенням шансів розвитку важкої обструкції бронхів у 3,3 разу, впливом неспецифічних провокувальних чинників (83,3% випадків), переважно в осінньо-зимову пору року (66,7%), низькими показниками обтяженого сімейного анамнезу атопічними захворюваннями (генеалогічний індекс – $0,11 \pm 0,01$ ум.од.), що співпадає з даними літератури [8, с. 98; 9, с. 97]. Оцінка показників тяжкості перебігу астми продемонструвала вірогідне переважання частково контрольованого варіанту перебігу захворювання, оскільки у 30% випадків реєструвалися часті нічні симптоми хвороби, а кожна п'ята дитина потребувала застосування більше 4 доз салбутамолу на добу та відчувала необхідність у повторних госпіталізаціях (понад 3 рази/рік) у зв'язку із загостренням захворювання. Наявність нейтрофільного фенотипу астми асоціювала з помірними результатами шкірного алерготестування, відносно нижчими показниками вмісту загального імуноглобуліну Е у сироватці крові, а також підвищенням шансів у 3,5 разу реєстрації інтерлектину-8 у крові понад 10 пг/мл порівняно з пацієнтами із гіпогранулоцитарним фенотипом хвороби.

Еозинофільний фенотип БА – найпоширеніший фенотип серед обстежених пацієнтів (50,0% спостережень) як за результатами наших досліджень, так і за даними літератури [7, с. 175]. Він асоціював із пізнім дебютом захворювання (51,7% випадків), наявністю шкірних проявів атопії на першому році життя у 42% випадків, загостренням у весняну пору року за участі специфічних тригерних чинників (83,4%), а також контрольованим перебігом хвороби.

Ознаки атопічної реактивності за показниками шкірної гіперчутливості до небактеріальних алергенів, підвищенням вмісту в сироватці крові загального імуноглобуліну Е, інтерлейкінів-4,5 були менш виразними, ніж за наявності гіпергранулоцитарного запального патерну крові, але показники вмісту загального імуноглобуліну Е в сироватці крові помірно корелювали з тяжкістю нападу ($r=0,5$; $p<0,05$), частотою застосування β_2 -агоністів ($r=0,4$; $p<0,05$) та показниками лабільності бронхів ($r=0,4$; $p<0,05$).

Таким чином, виявлені клінічно-параклінічні особливості фенотипів бронхіальної астми, оцінка діагностичної та прогностичної цінності основних маркерів даних фенотипів дозволить в короткі терміни ідентифікувати фенотипові особливості бронхіальної астми в дитини та своєчасно обрати персоналізовану тактику лікування даного захворювання, що підвищить контрольованість бронхіальної та зменшить ризик розвитку ускладнень та інвалідизації.

Висновки. 1. Дітям, що хворіють на бронхіальну астму, притаманні фенотипові особливості захворювання, що зумовлюють необхідність призначення індивідуалізованого лікування.

2. Наявність повільного ацетиляторного статусу та гіпергранулоцитарного запального патерну крові підвищувала шанси тяжкого неконтрольованого перебігу бронхіальної астми у 1,7-3,8 разу.

3. Еозинофільний та швидкий ацетиляторний фенотипи характеризувались найбільш контрольованим перебігом захворювання, загостренням у весняний період року за участі специфічних тригерних чинників.

4. Нейтрофільний фенотип бронхіальної астми асоціював із низькими показниками обтяженого сімейного анамнезу атопічними захворюваннями, загостреннями хвороби в осінньо-зимовий період року, переважним впливом неспецифічних тригерних чинників, та частково контрольованим перебігом захворювання.

Перспективи подальших досліджень. Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні показників гіперсприйнятливості дихальних шляхів за окремих фенотипів бронхіальної астми, що дозволить раціональніше обрати лікувально-профілактичні заходи даним пацієнтам.

Список літератури:

1. Бронхіальна астма у дітей: особливості перебігу та діагностики запальних фенотипів, індивідуалізований підхід до лікування: методичні рекомендації/ Антипкін Ю. Г., Лапшин В. Ф., Уманець Т. Р., Колоскова О. К., Безруков Л. О., Білоус Т. М., Ортеменка Є. П. – Київ, 2015. – 32 с.
2. Колоскова О.К. Фенотипові особливості бронхіальної астми в дітей шкільного віку/ О.К. Колоскова, Л.А. Іванова// Перинатологія і педіатрія. – 2012. -№ 3, 51. – С. 96-98.
3. Наказ № 868 від 08.10.2013 Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги. Бронхіальна астма у дітей.
4. Gibson P. Inflammatory phenotypes in adult asthma: clinical applications / P. G. Gibson // The Clinical Respiratory Journal. – 2009. – Vol.3. – P.198–206.
5. Heterogeneity of asthma according to blood inflammatory patterns / R. Nadif, V. Siroux, M. P. Oryszczyn, C. Ravault [et al.] // Thorax. – 2009. – Vol. 64. – P. 374–380.
6. Heterogeneity of asthma according to systemic inflammatory pattern in children/ I.S.Sol, Y.H.Kim, H.S.Lee [et al.]// Allergy Asthma Respir. Dis. – 2014. – Vol.2, № 3. – P.165–170.
7. Persson C. Primary lysis of eosinophils in severe desquamative asthma / C. Persson // Clin. Exper. Allergy. – 2014. – Vol.44, № 2. – P.173–183.
8. Targeting neutrophilic inflammation in severe neutrophilic asthma: can we target the disease-relevant neutrophil phenotype?/ P.L.Bruijnzeel, M. Uddin, L. Koenderman [et al.]// J. Leukoc. Biol. – 2015. – Vol.4, № 2.- P.98-104.
9. The neutrophilic inflammatory phenotype is associated with systemic inflammation in asthma/ L.G.Wood, K.J. Baines, J.Fu [et al.]// Chest. – 2012. – Vol.142, № 1. – P.86–93.

Тарнавская С.И.

Буковинский государственный медицинский университет

Сичкарь И.Б., Манойленко Г.И.

КГО «Обласная детская клиническая больница» г. Черновцы

КЛИНИКО-ПАРАКЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ОТДЕЛЬНЫХ ФЕНОТИПОВ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

Аннотация

Проведено комплексное клиничко-иммунологическое обследование I-II уровня 120 детей, больных бронхиальной астмой. Выделено 6 фенотипов заболевания: гипогранулоцитарный, эозинофильный, нейтрофильный, гипергранулоцитарный, медленный и быстрый ацетиляторные фенотипы. Показано, что гипергранулоцитарный и медленный ацетиляторный фенотипы ассоциировали с кожными проявлениями атопии в раннем возрасте, высокими показателями генеалогического индекса по атопическим заболеваниям, тяжелым неконтролируемым течением заболевания. Шансы потери контроля при наличии гипергранулоцитарного воспалительного паттерна крови повышались в 3,8 раза, при наличии медленного ацетиляторного статуса – в 1,7 раза.

Ключевые слова: астма, фенотип, дети, воспалительный паттерн крови, тип ацетилирования.

Tarnavska S.I.

Bukovinian State Medical University

Sichkar I.B., Manojlenko G.I.

CMI Regional Children's Hospital (Chernivtsi)

CLINICAL-PARACLINICAL PECULIARITIES OF SOME ASTHMA PHENOTYPES IN CHILDREN

Summary

120 children with asthma were examined with the use of complex clinical-immunological methods of I and II levels. Six disease phenotypes were formed: hypogranulocytic, eosinophilic, neutrophilic, hypergranulocytic, slow and fast acetylation phenotypes. It is shown that hypergranulocytic and slow acetylation phenotypes associate with skin manifestations of atopy in young age, high levels of genealogical index for atopic diseases, uncontrolled severe disease course. The chances of losing control in case of hypergranulocytic inflammatory pattern of blood increased 3.8 times, in case of slow acetylation status – increased 1.7 times.

Keywords: asthma phenotype, children, inflammatory pattern of blood, type of acetylation.