

С.І. Прунчак

Буковинський державний медичний
університету, м. Чернівці

ГЕНЕТИЧНІ МАРКЕРИ АТОПІЧНОЇ РЕАКТИВНОСТІ В ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ

Ключові слова: діти, бронхіальна
астма, атопічна реактивність,
ацетилювання, групи крові.

Резюме. При вивченні атопічної реактивності в дітей, хворих на бронхіальну астму з різними генетичними характеристиками, відмічено, що повільний тип ацетилювання підвищує відносний ризик розвитку атопічної реактивності у 1,86 раза (95% СІ: 1,16-2,97; $p < 0,05$), а відношення шансів зростає при цьому у 3,6 раза (95% СІ: 0,95-13,6; $p < 0,05$). При проведенні аналізу фенотипів груп крові атопічна форма бронхіальної астми асоціювалася з O(I), MN групами крові (RR=2,33; 95%СІ:0,88-6,01; OR=6,67; 95%СІ:1,02-43,7) та клінічно характеризувалася швидшими темпами дезобструкції, активацією Т-хелперів та негативним резервом киснезалежного метаболізму еозинофільних гранулоцитів крові.

Вступ

Останнім часом у дітей зросла частота алергічних захворювань, серед яких чільне місце посідає бронхіальна астма [5,13]. Як відомо, в основі розвитку бронхіальної астми лежить хронічне запалення дихальних шляхів, яке визначається активністю еозинофільних гранулоцитів крові як алергічної ланки запального процесу [7]. Патогенетичним підґрунтям бронхіальної астми є імунне (алергічне) запалення бронхів, розвиток якого пов'язаний з генетичною схильністю та неадекватною імунною відповіддю на антигенні субстанції оточуючого середовища. У переважній більшості випадків бронхіальної астми в дітей

© С.І.Прунчак, 2005

займає атопічна форма цього захворювання. На думку різних авторів, схильність до атопії успадковується як полігенна ознака [12]. Водночас, існують суперечливі літературні дані стосовно наявності неалергічної природи запального процесу при бронхіальній астмі за рахунок активації нейтрофільних гранулоцитів крові [10]. Враховуючи все вищевказане, дані особливості перебігу запального процесу необхідно враховувати при виборі терапевтичної тактики, оскільки сучасна концепція лікування будується з урахуванням еозинофільного типу запалення. За думкою багатьох дослідників, інгаляційні глюкокортикостероїди є найбільш ефективними препаратами в

лікуванні хворих на atopічну бронхіальну астму дітей, оскільки їх дія спрямована на посилення апоптозу еозинофільних гранулоцитів, але призводить до подовження життя нейтрофільних гранулоцитів крові [2,6]. Ця концепція пояснює доцільність та ефективність використання інгаляційних кортикостероїдів при atopічному типі запального процесу. Всупереч цьому, при хронічному запаленні бронхів, обумовленому інфільтрацією нейтрофільними гранулоцитами, дана лікувальна тактика є недостатньо обгрунтованою та малоефективною [10].

Беручи до уваги те, що виявлення atopічної реактивності в дітей досить трудомісткий процес, який потребує тривалого спостереження, виконання шкірних проб, що мають вікові обмеження, актуальним залишається питання пошуку доступних маркерів atopічного запалення, що в сучасній науково-медичній літературі вивчено недостатньо. Застосування скринінгових тестів для виявлення atopічної реактивності в дітей у подальшому можна використати для оптимізації стартової терапії.

Мета дослідження

Вивчити генетичні маркери atopічної реактивності в дітей, хворих на бронхіальну астму, з урахуванням типу ацетилювання та груп крові.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

Обстежено 44 дітей, хворих на бронхіальну астму, в умовах стаціонару ОДКЛ N1 м.Чернівці. У всіх пацієнтів визначений фенотип ацетилювання з використанням методу Пребстинг-Гаврилова в модифікації Тимофєєвої, де як тест-препарат використали сульфадимезин [3]. Окрім загальноклінічних досліджень, дітям проводилося визначення киснезалежної мікробіцидності еозинофільних та нейтрофільних гранулоцитів периферичної крові за НСТ тестом за методикою Park та співавт., а також визначали кількість Т-лімфоцитів та їх субпопуляцій за методом розеткоутворення. Тяжкість бронхіальної обструкції визначали за бальною оцінкою [1]. Розподіл груп крові за системами ABO, MN, резус проводили за [4]. Окрім вказаних досліджень, усім пацієнтам проведені шкірні проби зі стандартними алергенами. Результати проб оцінювали за А.А.Польнером. За результатами проведених досліджень сформовано 2 клінічні групи. До I клінічної групи увійшли 25 пацієнтів з atopічною формою бронхіальної астми, що підтверджується обтяженим спадковим анамнезом та різко позитивними шкірними реакціями до небактеріальних алергенів. Клінічну групу II склали 19 пацієнтів

з негативним спадковим алергоанамнезом та відсутністю високої чутливості негайного типу до вказаних алергенів.

За основними клінічними характеристиками групи спостереження були зіставимі. Так, хлопчиків у I групі було 92%, а у II групі – 89,5%. Середній вік пацієнтів I групи дорівнював 11,8 років, а представників II – 12,7 років ($p>0,05$). За місцем проживання дітей також суттєвої різниці виявлено не було, зокрема, частка міських мешканців у I групі складала 56,0 а у II – 57,9% ($p>0,05$).

Статистична обробка одержаних результатів проводилася на персональному комп'ютері з використанням пакету прикладних програм "Statistica 5.0", а діагностичну цінність та показники епідеміологічного ризику обчислювали шляхом клініко-епідеміологічного аналізу.

ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Результати наших досліджень показали, що серед пацієнтів, які мали обтяжений спадковий алергоанамнез та різко позитивні шкірні проби з небактеріальними алергенами, частка повільних ацетиляторів становила 80 %, проте швидких лише 20% ($p<0,05$), що співпадає з даними літератури [8,11]. На противагу цьому, серед групи дітей, у яких не виявлено спадкової схильності, відсоток повільних ацетиляторів був дещо меншим та становив 52,6% , проте частка швидких ацетиляторів зросла до 47,4% ($p>0,05$).

У літературних джерелах також зустрічаються повідомлення щодо асоціації інших генетичних маркерів, зокрема, груп крові, з розвитком atopічних захворювань [9]. Так, ряд авторів вважає, що високий ризик розвитку респіраторних atopічних захворювань, у тому числі бронхіальної астми, зумовлений фенотипом O(I),MN що співпадає з результатами наших досліджень. Так, серед пацієнтів I клінічної групи частота фенотипу MN становила 76,9%, а в II групі - 33,3%. Що стосується розподілу груп крові за системою ABO, то при порівнянні груп спостереження виявлено тенденцію до переважання фенотипу O(I) серед пацієнтів I групи (46,1%) порівняно з представниками II групи (33,3%). При проведенні аналізу епідеміологічного ризику atopічної реактивності в дітей з різними групами крові виявлено, що фенотип MN підвищує відносний ризик розвитку atopічної реактивності у 2,33 раза (95%CI:0,88-6,01) а відношення шансів зростає у 6,67 раза (95%CI:1,02-43,7).

Тривалість захворювання в I клінічній групі становила 6 років, а в II групі спостереження відповідно - 4 роки. Таким чином, дані особливості вказують на більш ранню маніфестацію

захворювання в дітей із вираженою atopічною реактивністю.

При надходженні до стаціонару пацієнтів обох клінічних груп вірогідних відмінностей у тяжкості бронхообструктивного синдрому в 1-ий день госпіталізації не виявлено. Проте, серед дітей I клінічної групи спостерігалася тенденція до більш швидких темпів дезобструкції. Так, на 3-ій день госпіталізації показники дезобструкції серед пацієнтів I клінічної групи становили 5,1 бали, а в II групі - лише 3,7 бали. Дана тенденція прослідковувалася також і на 4-ий день лікування, коли показники дезобструкції становили 7,1 та 6,5 бали в I та II групах відповідно. Вказані особливості підтверджувалися також і показниками тривалості перебування в стаціонарі пацієнтів обох клінічних груп. Так, середня тривалість проведених у шпиталі ліжко-днів у I групі дорівнювала 11,3 дня, а в II групі становила 13,8 днів ($p > 0,05$).

Виявлені клініко-анамнестичні особливості пацієнтів клінічних груп порівняння знайшли також своє відображення в результатах оцінки киснезалежного метаболізму еозинофільних та нейтрофільних гранулоцитів крові, що наведені в таблиці.

Попри відсутність вірогідної різниці між показниками НСТ-тесту еозинофільних та нейтрофільних гранулоцитів крові в групах спостереження слід відмітити, що резерв киснезалежного метаболізму еозинофільних гранулоцитів крові в I клінічній групі виявився негативним і становив, у середньому, $-0,01$ ум.од., що пов'язане, напевне, з виснаженням клітин алергічного запального процесу. На відміну від результатів, одержаних у I групі, в II клінічній групі цей показник був позитивним та становив, у середньому, $+0,01$ ум.од. Проте, в цій групі спостерігалася активація нейтрофільної ланки запального процесу, що супроводжувалося як тенденцією до збільшення ЦХК НСТ-тесту нейтрофільних гранулоцитів, так і активацією фагоцитарної активності цих клітин. Так, фагоцитарне число нейтрофілів у I клінічній групі, в середньому, становило 7,7 а в II групі - 9,4 ($p < 0,05$).

Іншою імунологічною особливістю представників I клінічної групи слід визнати чітку тенденцію до зростання імунорегуляторного індексу.

Так, у I групі імунорегуляторний індекс, у середньому, становив 2,9 ум.од, а у II групі – лише 2,0 ум.од. ($p > 0,05$), що також, напевне, відображувало особливості запальної реакції бронхів у цих хворих та створювало умови для посилення активності ефektorних клітин запалення.

Можна дійти висновку про те, що в I клінічній групі, тобто в пацієнтів із обтяженим спадковим анамнезом та різко позитивними шкірними реакціями до небактеріальних алергенів, переважає алергічний тип запального процесу, водночас, у представників II групи, тобто пацієнтів із негативним спадковим алергоанамнезом та відсутністю високої чутливості негайного типу до вказаних алергенів, відбувається активація нейтрофільного типу запалення. Спираючись на це, нами проведено аналіз епідеміологічного ризику atopічної реактивності в дітей із різним типом ацетилювання, який дозволив стверджувати, що повільний тип ацетилювання підвищує відносний ризик розвитку atopічної реактивності у 1,86 раза (95% CI :1,16-2,97; $p < 0,05$), а відношення шансів зростає при цьому у 3,6 раза (95% CI:0,95-13,6; $p < 0,05$).

Попри відсутність відмінностей у середніх показниках, отримані нами результати все ж дозволяють стверджувати, що повільний тип ацетилювання супроводжується зростанням епідеміологічного ризику схильності до розвитку atopічної реактивності в дітей шкільного віку.

Нами також встановлено, що, незважаючи на більш швидкі темпи дезобструкції, інтенсивність стартової терапії у I клінічній групі була дещо меншою порівняно з II клінічною групою. Можливо, це пов'язано з тим, що відсоток дітей яким проводили протирецидивну базисну терапію інгаляційними кортикостероїдами, у I групі був вищий. Так, у I групі частка дітей, які отримували інгаляційні кортикостероїди становила 40%, тоді як серед пацієнтів II групи даний відсоток був нижчим і становив лише 26,7%. Ефективність даної терапії пояснюється тим, що в основі лікування бронхіальної астми лежить використання інгаляційних стероїдних препаратів, дія яких посилює апоптоз еозинофілів, але приводить до подовження життя нейтрофілів. З цієї точки зору, при алергічному типі запалення дана терапія може вважатися раціональною, при неалергічному - мало-

Таблиця

Показники киснезалежного метаболізму гранулоцитів периферичної крові у пацієнтів клінічних груп порівняння (в ум.од.)

Клінічні групи	Кількість хворих	НСТ-тест еозинофілів (ЦХК)			НСТ-тест нейтрофілів (ЦХК)		
		Спонт.	Стимул.	Резерв	Спонт.	Стимул.	Резерв
I група	25	0,17	0,16	-0,01	0,28	0,39	+0,11
II група	19	0,15	0,16	+0,01	0,36	0,48	+0,12
P _и		>0,05	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05

ефективною, так як хронічне запалення в бронхах в цьому випадку обумовлене нейтрофільними гранулоцитами. Вірогідної різниці щодо застосування інших препаратів нами не виявлено. Так, усі пацієнти I та II клінічних груп отримували β 2-агоністи, препарати з групи метилксантинів використовували 25% дітей I групи та 33,3% пацієнтів II групи, а також відмічено тенденцію до частішого застосування короткочасної системної глюкокортикостероїдної терапії пацієнтам II групи (46,7%) порівняно з дітьми I клінічної групи (30%).

Таким чином, отримані результати дозволили стверджувати, що виявлення типу ацетилювання та груп крові можна використовувати як скринуючі тести з визначення атопічної реактивності в дітей, хворих на бронхіальну астму. Так, повільний тип ацетилювання та фенотип O(I),MN груп крові супроводжуються зростанням епідеміологічного ризику схильності до розвитку атопічної реактивності в дітей шкільного віку. Проведені нами дослідження відзначили активацію хелперної субпопуляції T-лімфоцитів та виснаження резерву киснезалежної мікробіцидності еозинофілів крові в дітей, хворих на бронхіальну астму з обтяженим алергічними захворюваннями індивідуальним та сімейним анамнезом. Клінічно ці особливості проявлялися раннім початком захворювання, швидкими темпами дезобструкції під впливом проведеного лікування.

Висновки

1. Атопічна форма бронхіальної астми у дітей асоціюється з наявністю фенотипу повільних ацетиляторів та O(I),MN груп крові.

2. У дітей, хворих на бронхіальну астму, статус повільних ацетиляторів є фактором ризику схильності до розвитку атопічної реактивності (відносний ризик = 1,86, 95% CI: 1,16-2,97; $p < 0,05$, відношення шансів = 3,6, 95% CI: 0,95-13,6; $p < 0,05$).

3. Фенотип MN підвищує відносний ризик розвитку атопічної реактивності у 2,33 рази (95% CI: 0,88-6,01), а відношення шансів = 6,67 (95% CI: 1,02-43,7).

4. У дітей з обтяженим спадковим алерго-анамнезом, хворих на бронхіальну астму спостерігається негативний резерв кинезалежного метаболізму еозинофільних гранулоцитів крові та активація клітинної ланки імунітету.

Перспективи подальших досліджень

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні інтимних механізмів атопічної реактивності в дітей, хворих на бронхіальну астму.

Література. 1. *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.Мозолевого. - Черновцы, 1989. - 23 с. 2. *Бетанели*

Т.Ш., Зарубина Е.Г. Клиническая эффективность Форадилы в лечении больных бронхиальной астмой с медленным типом ацетилирования // Пульмонология и аллергология. - 2003. - № 2. - С. 56-57. 3. *Першин Г.Н.* Методы экспериментальной химиотерапии - М.: Медицина, 1971. - с.454-457. 4. *Томилин В.В., Гладких А.С.* Судебно-медицинское исследование крови. - М.: Медицина, 1981. - 239 с. 5. *Baldacci S., Omenaas E. and Oryszczyn M.P.* Allergy markers in respiratory epidemiology // Eur Respir J. - 2001. - N 17. - P.773-790. 6. *Barnes P.J. and Adcock I.M.* How do corticosteroids work in asthma? // Ann Intern Med. - 2003. - Vol. 139 N5. - P.359-370. 7. *Blic J, Tillie-Leblond I, Tonnel AB* Difficult asthma in children: an analysis of airway inflammation // J Allergy Clin Immunol. - 2004. - Vol. 113 N1. - P. 94-100. 8. *Gawronska-Szklarz B., Luszczawska-Kutrzeba T., Czaja-Bulsa G., Kurzawski G.* Relationship between acetylation polymorphism and risk of atopic diseases // Clin Pharmacol Ther. - 1999, May. - 65 (5). - P. 562-569. 9. *Khetsuriani N.G., Gamkrelidze A.G.* Erythrocyte antigens as immunogenetic markers of respiratory atopic diseases in Georgians // J Invest Allergol Clin Immunol. - 1995. - Vol. 5 N1. - P.35-90. 10. *Kurukulaaratchy R.J., Feen M., Matthews S.* Characterisation of atopic and non-atopic wheeze in 10 year old children // Thorax. - 2004. - N59. - P.563-568. 11. *Nacak M, Filiz A.* Association between the N-acetylation genetic polymorphism and bronchial asthma // Br J Clin Pharmacol. - 2002. - Vol. 54 №2. - P. 671. 12. *Weiss S.T. and Raby B.A.* Asthma genetics 2003 // Hum. Mol. Genet. - 2004. - Vol. 13 N 1. - P.83-89. 13. *Weissman D.N.* Epidemiology of Asthma: Severity Matters // Chest. - 2002. - Vol. 121 N1. - P.6-8.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ АТОПИЧЕСКОЙ РЕАКТИВНОСТИ У ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

С.И.Прунчак

Резюме. При изучении атопической реактивности у детей, больных бронхиальной астмой с различными генетическими характеристиками было отмечено, что медленный тип ацетилирования повышает относительный риск развития атопической реактивности в 1,86 раза (95% CI: 1,16-2,97; $p < 0,05$), а отношение шансов увеличивается при этом в 3,6 раза (95% CI: 0,95-13,6; $p < 0,05$). При проведении анализа фенотипов групп крови атопическая форма бронхиальной астмы ассоциировалась с O(I),MN группами крови (RR=2,33; 95% CI: 0,88-6,01; OR=6,67; 95% CI: 1,02-43,7) и клинически характеризовалась более быстрыми темпами дезобструкции, активацией T-хелперов и отрицательным резервом кислородозависимого метаболизма еозинофильных гранулоцитов крови.

Ключевые слова: дети, бронхиальная астма, атопическая реактивность, ацетилирование, группы крови.

GENETIC MARKERS OF THE ATOPIC REACTIVITY IN CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA

S.I.Prunchak

Abstract. The study of the atopic reactivity in children with bronchial asthma and different genetic characteristics has shown that the slow type of acetylation increases the relative risk of the changed atopic reactivity development by 1.86 times (95% CI: 1.16-2.97; $p < 0.05$) and the chance relation rises by 3.6 times (95% CI: 0.95-13.6; $p < 0.05$). In analyzing the blood group phenotype the atopic bronchial asthma was associated with O(I), MN blood groups (RR=2.33; 95% CI: 0.88-6.01; OR=6.67; 95% CI: 1.02-43.7) and was clinically characterized by the quicker desobstruction, the T-helpers' stirring up and the negative reserve of the oxydependent metabolism of blood eosinophilic granulocytes.

Key words: children, bronchial asthma, atopic reactivity, acetylation, blood groups.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol. - 2005. - Vol. 4, №3. - P.82-85

Надійшла до редакції 11.09.2005