

УДК: 616.248-053.2.036.037

**Л. Б. Ярошук**

ДУ «Національний інститут фізичної медицини та пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України», м. Київ

# Можливості прогнозування та фактори ризику тяжкого перебігу бронхіальної астми у дітей

**Ключові слова:** бронхіальна астма, тяжкий перебіг, прогнозування, діти.

Бронхіальна астма (БА) – одне з найпоширеніших хронічних мультифакторних захворювань легень, яке формується на сукупності генетичної схильності та впливу факторів навколишнього середовища. Хвороба найчастіше виникає в дитячому віці, хоча може початися у будь-який період життя. Існує спадкоємна схильність до БА. Про це свідчить підвищена захворюваність на БА близьких родичів хворих. Щорічно БА забирає життя у 100 тисяч людей. Середній показник смертності за даними, отриманим з 48 країн світу, відповідає 7,9 на 100 тисяч населення. За даними ВОЗ понад 300 мільйонів людей у усьому світі мають БА. Однак незважаючи на це, остаточно підрахувати ризик цього захворювання неможливо, як і прогнозувати перебіг хвороби, особливо у дітей [1, 2].

Тяжка БА дитячого віку є серйозною медичною та соціальною проблемою. Якщо астма починається в ранньому дитячому віці, то прогноз, як правило, сприятливий: до періоду статевого дозрівання у 80 % хворих усі прояви захворювання зникають або стають менш вираженими. Приблизно у 20 % із них після 45 років виникає рецидив захворювання. Випадки видужання серед дорослих хворих на БА відзначаються рідше. У дітей перебіг БА більш тяжкий, якщо вона поєднується з іншими алергічними захворюваннями дихальних шляхів або нейродермітом. Прогноз БА особливо несприятливий у хворих з аспіриновою тріадою. Летальність від БА збільшується з віком: у дітей вона становить не більше 1 %, у дорослих – 2–4 % [3].

Тяжка БА у дітей – це клінічна форма захворювання, яка характеризується наявністю постійних денних, нічних симптомів, частими загостреннями, що призводять

до зниження функціональних легеневих параметрів, високим рівнем бронхіальної гіперреактивності. Результати досліджень показують, що в патогенез БА залучено безліч генів, набір яких може різнитися в різних етнічних групах. Вивчення генів, пов'язаних з розвитком БА, стосується 4 ключових питань: продукції алергенспецифічних імуноглобулінів (Ig) E (атопія); ступеня вираженості гіперреактивності дихальних шляхів; продукції медіаторів запалення (цитокінів і факторів росту); визначення співвідношення між імунними реакціями Th1- і Th2-типу.

Предиктором тяжкої астми є високий індекс атопії, асоційований з поліморфізмом гена інтерлейкіну-4 (IL-4). Нині встановлено понад 20 генів, які асоційовані з атопією, та більше 100 кандидатних генів, пов'язаних з БА. Дослідження впливу генетичних факторів на формування БА та її фенотип показало їх значну гетерогенність. Встановлено поліморфізм гена ADRβ2 (Arg16Gly і Glu27Gln), що визначає підвищену ймовірність розвитку тяжкої БА (Wechsler M. et al., 2006). Причому ген рецептора IL-4 (IL4RA) і ген FcεRI β (кодує β-субодиницю високоафінного рецептора до IgE) можуть бути віднесені до генів атопії, а ген ADRβ2 – до генів бронхіальної гіперреактивності [3, 4].

Високий індекс атопії є єдиним відомим сьогодні предиктором тяжкої БА, що підтверджується результатами ряду досліджень, тобто для розгортання фенотипу захворювання необхідна наявність генетичної схильності та впливу несприятливих факторів середовища. Генетичні маркери досліджувалися в ряді наукових робіт вітчизняних та іноземних дослідників. Так, у багатьох роботах є вказівки на асоціацію тяжкої БА у дітей і гена

IL-4, поліморфізм I3-590T і G+717C гена IL-4, HLA-DRB1-генотипу; високий рівень IgE (510 МЕ/мл при тяжкій і 198 МЕ/мл при середньо-тяжкій БА); високий рівень IL-4 (189 пкг/мл при тяжкій і 47 пкг/мл при середньо-тяжкій БА); БА у матері; супутній atopічний дерматит. Виділяють декілька груп генів-кандидатів для БА: це головні гени (гени цитокінів – IL4, IL17A, IL17F) та гени-модифікатори (гени системи детоксикації – CYP1A1). Чимало досліджень присвячено генам цитокінової мережі, які відіграють вирішальну роль у розвитку алергічного запалення бронхів. Проте як саме взаємодіють гени між собою та як впливають на них фактори довкілля – досі невідомо. Виявлення високого рівня IgE у дитини з БА, яке підкріплено спадковим анамнезом по лінії матері, є фактори високого ризику швидко прогресуючого розвитку запалення, неконтрольованого зростання розвитку тяжкого перебігу астми [5, 6].

В чисельних асоціативних дослідженнях показано, що в патогенезі БА бере участь безліч функціонально взаємопов'язаних генів (генних мереж), в тому числі головні, ключові гени та гени-модифікатори, фенотиповий ефект яких залежить від факторів навколишнього середовища. Найбільш інформативними для виявлення факторів ризику розвитку неконтрольованого перебігу БА є популяційні та сімейні дослідження, які поряд з молекулярно-генетичним аналізом одержали широке поширення в останнє десятиліття [4, 6]. Існує методика оцінки генотипічних значень параметрів дихальної функції дитини на підставі фенотипічних показників його батьків. Дана модель прогнозування має переваги перед існуючими методами оцінки спадковості схильності, оскільки дозволяє кількісно оцінити генотипічний ризик розвитку неконтрольованого перебігу БА [6].

З метою прогнозування перебігу БА необхідно враховувати клініко-функціональні параметри, особливості психоемоційного та соціального статусу пацієнтів. Сьогодні існують роботи, в яких розроблено двоетапний алгоритм прогнозування БА на підставі клініко-функціональних особливостей БА у дітей залежності від тяжкості перебігу та встановлення контролю над симптомами захворювання з урахуванням вивчення предикторів, які їх визначають. На підставі математичного моделювання методом багатфакторного аналізу систематизовано численні потенційні фактори, що дозволяють прогнозувати перебіг БА, визначено їхню прогностичну вагу і розроблено систему медико-соціального прогнозу БА у дітей. За допомогою багатомірного нелінійного регресійного аналізу визначено сумарні прогностичні критерії: медико-соціальний (МСПК) і бодіплетизмографічний (БППК), складений двоетапний алгоритм прогнозування перебігу БА з визначенням індивідуального прогностичного індексу ризику (БЕНКЕТ) розвитку БА та оцінки ефективності базисної терапії в динаміці. Таким чином, автори визначили взаємозв'язок між перебігом клінічних проявів БА та ступенем вентиляційних порушень за даними бодіплетизмографії залежно від періоду захворювання і встановлення контролю над симптомами БА [1].

Серед інших факторів, що сприяють розвитку тяжкого перебігу астми у дітей, виділяють: синусити, різні захворювання верхніх дихальних шляхів, дисфункцію головних зв'язок, контакт із алергеном, емоційні і психологічні фактори, надмірне використання  $\beta_2$ -агоністів, тютюнокуріння (пасивне та активне), низьку комплаєнтність, соціально-економічні, етнічні фактори (афроамериканські діти). Складність полягає в тому, що багато з цих факторів впливають як на виникнення захворювання, так і на його перебіг. Наприклад, тютюнокуріння є чинником, що призводить до розвитку астми, при цьому значно впливає на перебіг захворювання. До 15 % випадків тяжкої астми може бути пов'язане із тривалим контактом з алергеном, хоча в повсякденній практиці цей факт розпізнається рідко. Значна кількість випадків atopічної астми залишається без виявленого причинно-значимого алергену [1]. У випадку тяжкої астми необхідно визнати важливість ретельного контролю всіх можливих тригерів, у тому числі алергенів, особливо пліснява *Alternaria Alternata*, яка є одним з основних алергенів, чутливість до якого асоційована з дуже тяжкою і фатальною астмою [1, 11].

Гастроезофагеальний рефлюкс часто виявляють у хворих на БА. Як відомо, ця патологія зустрічається у 60 % дітей з астмою середньо-тяжкого і тяжкого перебігу. На сьогодні не відомі чіткі механізми взаємозв'язку рефлюксної хвороби і погіршення перебігу астми, однак відзначено поліпшення перебігу астми при ефективному лікуванні цієї недуги. Вірусні і бактеріальні інфекції пазух носа розглядаються як можливі фактори загострення астми, але їх чітке значення в розвитку тяжкої астми не визначено.

Психологічні фактори, наприклад соціальна депривація, найчастіше ігноровані клініцистами, пов'язані з поганим контролем астми. У пацієнтів у віці 6–18 років високі рівні паніки та страху асоційовані з високим ризиком госпіталізацій. Конфлікт між батьками і лікарем з приводу лікування дитини, погане самообслуговування в лікарні, конфлікт між пацієнтом і персоналом лікарні, зневага до симптомів депресії з боку лікаря асоційовані з реальним підвищенням ризику смерті. Проблеми в родині, втрата близького друга або члена родини збільшують ризик загострення, що закінчується смертю. Іноді астма використовується як засіб маніпуляції способом життя. Здатність вищих кортикальних центрів впливати на синтез протизапальних цитокінів активно вивчається, що, можливо, дозволить зрозуміти взаємозв'язок психологічних проблем і розвиток тяжких форм астми у багатьох пацієнтів [1].

Іншим фактором розвитку тяжкої астми може бути надмірне використання  $\beta_2$ -агоністів. Дані останніх досліджень підтверджують, що застосування більше двох  $\beta_2$ -агоністів на місяць асоційоване з високим ризиком смерті [13, 15]. Існують публікації, що вказують на те, що у частини пацієнтів неконтрольованість астми може бути наслідком підвищеного метаболізму лейкотрієнів. У цих ситуаціях можуть розвиватися епізоди атак астми, які погрожують життю на фоні звичайного контрольованого перебігу хвороби [3, 4, 6].

Різні забруднювачі повітря, ендотоксини, вірусні інфекції дихальних шляхів також можуть підвищувати ризик неконтрольованого перебігу БА. Існують деякі свідчення, що наявність хламідійної інфекції сприяє розвитку тяжких форм БА. Низька комплаєнтність пацієнта, небажання додержуватися рекомендацій лікаря значною мірою асоційовані з розвитком тяжкої астми. Дитяча астма частіше зустрічається у хлопчиків. Це пов'язане з тим, що легені хлопчиків запізнюються в структурному розвитку в ранньому дитинстві порівняно з легенями дівчаток. Тяжка астма у хлопчиків призводить до персистуючого звуження анатомічно вузьких бронхів. Вузькі дихальні шляхи є чинником ризику фатального епізоду БА у дітей. Астма дитячого віку (3–10 років) не асоційована з ризиком фатальних випадків при тяжкому перебігу БА, однак існує безліч доказів прогресування запалення в цій віковій групі та розвиток ознак ремоделювання бронхів [3, 7, 9, 14, 15].

На сьогоднішній день відомо, що в патогенезі БА беруть участь білкові продукти генів системи детоксикації ксенобіотиків. Недавніми дослідженнями І. С. Сардаряна (2009) вивчено фенотипові особливості БА при алейному поліморфізмі генів глутатіон-S-трансферази T1 (GSTT1), глутатіон-S-трансферази M1 (GSTM1), ангіотензинперетворюючого ферменту (ACE), ендотеліальної синтази оксиду азоту (eNOS). Виявлено, що асоціація генотипів GSTT1<sup>-</sup>\GSTM1 підвищує в 5 разів ризик розвитку БА у дітей порівняно із загальною популяцією. У дітей при функціонально активному генотипі GSTT1<sup>+</sup>\GSTM1<sup>+</sup> в асоціації з поліморфізмом I/I по гену ACE ризик розвитку БА знижується в 7 разів, що дозволяє вважати цю асоціацію генотипів протективною. Можливо, відмінності поліморфних варіантів генів цитокінів і ферментів детоксикації відіграють певну роль у формуванні клінічного фенотипу БА, який згідно з GINA може бути представлений 4 формами тяжкості.

У групі дітей старшого віку (10–18 років) найбільш актуальним у клінічній картині є підвищення частоти тяжкого загострення БА. На цей вік випадає пік дитячої смертності від БА. Збільшується роль тригерних факторів (метеозалежність, емоційний стрес, фізичне навантаження, тютюнокуріння, поллютанти), що свідчить про зростаючу бронхіальну гіперреактивність. Тяжка астма значно впливає на якість життя. У цій віковій групі тяжка астма у частини дітей має перебіг з ускладненнями. Важливу роль у виборі підходів до лікування пацієнтів старшої вікової групи відіграє зниження чутливості до стероїдів. У зв'язку з цим у деяких хворих можна зустріти резистентні до лікування тяжкої форми БА, що вимагає модифікації підходів до терапії. Кортикостероїдна резистентність – єдиний відомий у наш час механізм терапевтично-резистентної астми. Інші механізми пропонуються та обговорюються. Первинна кортикостероїдна резистентність є рідкою ситуацією при БА. Навіть вторинна резистентність, що є кінцевим результатом прогресуючого запалення, і паралельно з ним розвиток ремоделювання бронхів, не характерна для педіатричної практики [9].

Прогнозування перебігу БА в педіатрії та застосування методів попередження її тяжкого перебігу – вельми актуальне та вдячне завдання як для хворих дітей, так і для лікарів. Перебіг тяжкої БА має клінічні особливості в різних вікових групах (дитяча астма, рання шкільна, підліткова) [10]. В основі вікової гетерогенності – еволюція імунного запалення та морфологічних змін у бронхах, від гострого і хронічного запалення у дітей раннього віку до ремоделювання у школярів. Вчені в усьому світі працюють над пошуком методів, розробкою алгоритмів прогнозування та попередження розвитку тяжкої астми у дітей.

З метою прогнозування тяжкого перебігу нападів БА у дітей шкільного віку проводять провокаційний тест з сульфадимезином, за допомогою фотоелектрокалориметричного дослідження добової сечі визначають відсоток ацетильованого сульфадимезину у сечі та при його значеннях, що не перевищують 75 % від загальної кількості сульфадимезину сечі, прогнозують тяжкий варіант перебігу нападів БА [16]. Інший спосіб прогнозування перебігу БА у дітей полягає в тому, що визначають стан адаптаційних реакцій організму за допомогою показників кардіоінтервалографії, який відрізняється тим, що визначають ознаки змін функції вегетативної нервової системи, тип відношення до хвороби і при виявленні симпатикотонічної реактивності вегетативної нервової системи, помірного рівня ситуаційної тривожності та першого блоку типу реагування на хворобу прогнозують легкий перебіг, а при гіперсимпатикотонічній реактивності вегетативної нервової системи, високих рівнях ситуаційної тривожності та другого або третього блоку реагування – середньо-тяжкий перебіг БА у дітей [17].

Запропонований винахідниками Вовк Ю. О. та співавторами спосіб прогнозування генетично детермінованої тяжкої atopічної БА у дітей із дермато-респіраторним синдромом включає застосування полімеразної ланцюгової реакції, який відрізняється тим, що ступінь ризику реалізації БА у дітей розраховують за шкалою критеріїв тяжкості atopії шляхом присвоєння кожному критерію оцінки від 0 до 2 балів, внесення показників до розробленої таблиці, обробки і систематизації отриманих результатів. Легкій формі atopії відповідає оцінка від 0 до 5 балів, середньо-тяжкій формі – 5–10 балів, тяжкій формі atopії – більше 10 балів. Додатково дітям із тяжкою формою atopії проводять полімеразну ланцюгову реакцію для виявлення одиничного нуклеотидного поліморфізму Asp299Gly гена Toll-подібного рецептора 4 (позиція 1187, rs4986790), виявлення аеля G TLR4 засвідчує та асоціюється з тяжким перебігом atopічної БА [18].

Винахідниками Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова розроблено низку способів щодо раннього виявлення ризику розвитку БА у міських дітей старшого та молодшого шкільного віку різної статі методом прогнозування, раннього прогнозування ризику розвитку БА у сільських підлітків різної статі та серед сільських дітей молодшого шкільного віку різної статі, які полягають в тому, що визначають комплекс особливостей показників пальцевої та долонної

дерматогліфіки, проводять покрововий дискримінантний аналіз та, відповідно, створюють математичні моделі прогнозу захворювання за допомогою рівнянь [3, 4, 6, 7]. Раннє визначення ризику розвитку БА у сільських дітей молодшого шкільного віку різної статі, у сільських підлітків різної статі, у міських дітей підліткового віку та у міських дітей молодшого шкільного віку також здійснюють методом прогнозування, який полягає в тому, що визначається комплекс антропометричних та соматотипологічних показників, проводиться покрововий дискримінантний аналіз і створюються математичні моделі прогнозу захворювання за допомогою рівнянь [19–22].

Спосіб прогнозування високої ймовірності виникнення БА у дитини шляхом збору анамнезу та лабораторного дослідження, який відрізняється тим, що анамнестично виявляють обтяжену спадковість по материнській лінії щодо хронічних бронхообструктивних захворювань та наявність у дитини ознак бронхіальної обструкції, досліджують рівень загального імуноглобуліну Е у крові та за наявності у бабусь по материнській лінії БА або хронічного обструктивного захворювання легень та хоча б одного епізоду бронхіальної обструкції у дитини і рівня загального імуноглобуліну Е вище 300 МО/мл – визначають високий ризик виникнення БА у дитини [23].

В Росії розроблено перспективний спосіб прогнозування тяжкості перебігу БА у підлітків в пубертатний період шляхом визначення рівня гормонів щитовидної залози трийодтироніну ( $T_3$ , в мед/л) і тіроксину ( $T_4$ , в мед/л), гормонів гіпофізу – тіреотропного гормона (ТТГ, в мед/л), фолікулостимулюючого гормона (ФСГ, в МО/л) і лютеїнезуючого гормона (ЛГ, в мМО/мл) радіоізотопним методом і рівня фізичного розвитку підлітка з визначенням соматотипу, де мікросоматотипу відповідає 1, мезосоматотипу – 2, макросоматотипу – 3.

Вирішують дискримінантне рівняння, яке для юнаків має такий вигляд:

$$D = 19,535 \times (T_3) + 3,973 \times (T_4) - 27,38 \times (ТТГ) - 11,028 \times (1, 2 \text{ або } 3) - 307,473 \times (ФСГ) - 17,585 \times (ЛГ).$$

При значенні дискримінантної функції  $D > 116,44$  прогнозують погіршення перебігу БА, а при  $D < 116,44$  – поліпшення перебігу БА.

Для дівчат рівняння має вигляд:

$$D = -4,908 \times (T_3) - 0,052 \times (T_4) - 0,355 \times (ТТГ) - 3,166 \times (1, 2 \text{ або } 3) - 0,769 \times (ФСГ) - 0,144 \times (ЛГ).$$

При значенні  $D > -24,23$  прогнозують погіршення перебігу БА, а при  $D < -24,23$  – поліпшення перебігу БА.

Спосіб дозволяє диференційовано виявляти підлітків із загрозою щодо розвитку і перебігу тяжкої БА [24].

Таким чином, вчені всього світу дійшли висновку, що БА є класичним прикладом захворювання мультифакторіальної природи, розвиток якого визначається взаємодією спадкових факторів (мутацій або поєднань алелів) і факторів середовища та характеризується певними зовнішніми стигмами дисморфогенезу. З метою прогнозування перебігу БА взагалі та тяжкого перебігу зокрема необхідно враховувати клініко-функціональні параметри, особливості психоемоційного та соціального статусу пацієнтів, вплив навколишнього середовища, а також

фактори спадковості. Найбільш інформативними для виявлення факторів ризику розвитку тяжкого перебігу БА є популяційні та сімейні дослідження, які поряд з молекулярно-генетичним аналізом одержали широке поширення в останнє десятиліття. Сучасні дослідження свідчать, що схильність до розвитку тяжкого перебігу БА у дітей зумовлена генотипом атопії (рівень ІЛ-4, ІgE, атопічні захворювання в родині). Сьогодні активно вивчається здатність вищих кортикальних центрів впливати на синтез протизапальних цитокінів, що, можливо, дозволить зрозуміти взаємозв'язок психологічних проблем і поганого контролю астми у багатьох пацієнтів.

Отже, зрозуміло, що до розвитку БА та її клінічного поліморфізму причетні численні гени різних хромосом. Тому ймовірність встановлення астми як хвороби полігенного успадкування шляхом тестування єдиного гена сильно обмежена як для діагностики, так і для її профілактики. Прогнозування перебігу БА доцільно будувати на оцінці комплексу генів, персональних факторів і факторів ризику навколишнього середовища.

### Список літератури

1. *Беседина, Е. А.* Медико-социальные аспекты прогнозирования течения бронхиальной астмы у детей [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.09. / Беседина Елена Алексеевна ; Ростовский госуд. мед ун-т. – Ростов-на-Дону, 2004. – 24 с.
2. *Эффективность* стратегий достижения и поддержания контроля над бронхиальной астмой в условиях реальной клинической практики: данные многоцентрового исследования СТРЕЛА-АСТ [Текст] / А. Г. Чучалин [и др.] // Пульмонология. – 2010. – № 1. – С. 80–86.
3. *Прогнозирование* риска развития неконтролируемого течения бронхиальной астмы у детей [Текст] / А. А. Сависько [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 6. – С. 154–157.
5. *Фрейдин, М. Б.* Генетика бронхиальной астмы [Текст] / М. Б. Фрейдин [и др.]. – М. : Атмосфера, 2010. – 78 с.
6. *Сардарян, И. С.* Фенотипические особенности бронхиальной астмы у детей при различных аллельных полиморфизмах генов «предрасположенности» (GSTT1, GSTM1, ACE, eNOS) [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.09. / Сардарян Иван Суменович ; ГОУВПО «Санкт-Петербургская государственная педиатрическая мед. академия». – СПб., 2009. – 22 с.
7. *Саркисян, Л. К.* Течение бронхиальной астмы в зависимости от полиморфизма гена ADRB2 Arg16Gly [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.05./03.00.15 / Саркисян Левон Камоевич ; Российский Университет Дружбы Народов. – М., 2006. – 24 с.
8. *Фенотипические* особенности атопической бронхиальной астмы у детей с различными генотипами ферментов системы глутатион-трансферазы (GST) и ангиотензинпревращающего фермента (ACE) [Текст] / И. С. Сардарян [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2008. – № 1. – С. 44–48.
9. *Особенности* течения бронхиальной астмы у детей с различными генотипами VCLL-полиморфизма гена глюкокортикоидного рецептора [Текст] / М. В. Жданова [и др.] // Педиатрия. – 2007. – Т. 86, № 4. – С. 19–24.
10. *Генетические* маркеры бронхиальной астмы у детей, больных атопическим дерматитом [Текст] / Л. М. Огородова [и др.] ; Сибирский медицинский университет (Томск), НИИ медицинской генетики ТНЦ СО РАМН (Томск) // Пульмонология. – 2007. – № 4. – С. 37–40.
11. *Koppelman, G.* Genetic testing for asthma [Text] / G. Koppelman, G. te Meerman, D. Postma // European Respiratory Journal. – 2008. – Vol. 32. – P. 775–782.
12. *Sardaryan, I. S.* The phenotypical peculiarities of atopic bronchial asthma in children with different genotypes of ACE enzymes [Text] / I. S. Sardaryan, L. A. Zhelenina, A. N. Galustyan // Eur. Respiratory J. – 2008. – Vol. 2871. – P. 361.



13. National Heart, Lung and Blood Institute's Asthma Clinical Research Network. beta-Adrenergic receptor polymorphisms and response to salmeterol [Text] / M. Wechsler [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Medicine. – 2006. – Vol. 173. – P. 519–526.

14. Manolopoulos, K. N. ADRB2 Arg16Gly polymorphism in the LARGE trial [Text] / K.N. Manolopoulos, F. Karpe // Lancet. – 2010. – Vol. 375 (9716). – P. 724–725.

15. Contopoulos-Ioannidis, D. G. Meta-analysis of the association of beta2-adrenergic receptor polymorphisms with asthma phenotypes [Text] / D. G. Contopoulos-Ioannidis, E. N. Manoli, J. P. Ioannidis // Allergy and Clinical Immunol. – 2005. – Vol. 115 (5). – P. 963–972.

16. Пат. 11976 Україна, МПК<sup>8</sup> А 61 В 5/00, G 01 N 33/52, А 61 Р 11/06. Спосіб прогнозування тяжкого перебігу нападів бронхіальної астми у дітей шкільного віку [Текст] / Прунчак С. І., Колоскова О. К., Власик Л. І.; заявники і власники патенту Буковинський державний медичний університет МОЗ України, Державне підприємство «Науково-дослідний інститут медико-екологічних проблем» МОЗ України. – № у 200507089; заявл. 18.07.05; опубл. 16.01.06, Бюл. № 1. – 1 с.

17. Пат. 36365 А Україна, МПК<sup>6</sup> А 61 В 5/00, А 61 В 10/00. Спосіб прогнозування перебігу бронхіальної астми у дітей [Текст] / Волинський Л. М., Уманець Т. Р., Лапшин В. Ф.; заявник і власник патенту Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця. – № 99126717; заявл. 10.12.99; опубл. 16.04.01, Бюл. № 3. – 1 с.

18. Пат. 61802 Україна, МПК<sup>9</sup> А 61 В 10/00, G 01 N 33/536. Спосіб прогнозування генетично детермінованої тяжкої атопічної бронхіальної астми у дітей із дермато-респіраторним синдромом [Текст] / Вовк Ю. О. [та ін.] (UA); заявники і власники патенту Вовк Ю. О. [та ін.] (UA). – № у 201101359; заявл. 07.02.11; опубл. 25.07.11, Бюл. № 14. – 1 с.

19. Пат. 64903 Україна, МПК<sup>9</sup> А 61 В 10/00. Спосіб раннього визначення ризику розвитку бронхіальної астми у сільських дітей молодшого шкільного віку різної статі методом прогнозування [Текст] / Процюк Т. Л., Петрушенко В. В., Процюк Л. О.; заявник і власник патенту Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова. – № у 201104289; заявл. 08.04.11; опубл. 25.11.11, Бюл. № 22. – 1 с.

20. Пат. 64904 Україна, МПК<sup>9</sup> А 61 В 10/00. Спосіб раннього визначення ризику розвитку бронхіальної астми у сільських підлітків різної статі за допомогою математичного моделювання [Текст] / Процюк Т. Л., Петрушенко В. В., Процюк Л. О.; заявник і власник патенту Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова. – № у 201104290; заявл. 08.04.11; опубл. 25.11.11, Бюл. № 22. – 1 с.

21. Пат. 22290 Україна, МПК<sup>8</sup> А 61 В 10/00. Спосіб визначення ризику розвитку бронхіальної астми у міських дітей підліткового віку [Текст] / Процюк Т. Л.; заявник і власник патенту Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова. – № у 200610237; заявл. 25.09.06; опубл. 25.04.07, Бюл. № 5. – 1 с.

22. Пат. 21865 Україна, МПК<sup>8</sup> А 61 В 10/00. Спосіб раннього визначення ризику розвитку бронхіальної астми у міських дітей молодшого шкільного віку [Текст] / Процюк Т. Л.; заявник і власник патенту Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова. – № у 200610190; заявл. 25.09.06; опубл. 10.04.07, Бюл. № 4. – 1 с.

23. Пат. 65683 Україна, МПК<sup>9</sup> А 61 В 10/00, G 01 N 33/48. Спосіб прогнозування високої ймовірності виникнення бронхіальної астми у дитини [Текст] / Гончарук С. Ф. [та ін.]; заявник і власник патенту Одеський національний медичний університет. – № у 201106722; заявл. 30.05.11; опубл. 12.12.11, Бюл. № 23. – 1 с.

24. Пат. 2273856 Российская Федерация, МПК<sup>8</sup> G 01 N 33/74, А 61 В 5/107. Способ прогнозирования тяжести течения бронхиальной астмы у подростков при переходе в пубертатный период [Текст] / Шамраева В. В., Бабцева А. Ф.; заявитель и патентообладатель Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования Амурская государственная медицинская академия МЗ и СР РФ. – № 2004131432/15; заявл. 27.10.04; опубл. 10.04.06, Бюл. № 10. – 1 с.

## ВОЗМОЖНОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ И ФАКТОРЫ РИСКА ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

Л. Б. Яроцук

### Резюме

В статье представлен обзор результатов научных исследований по вопросам возможности прогнозирования и поиска факторов риска развития бронхиальной астмы (БА) в целом и ее тяжелого течения у детей в частности. В многочисленных научных исследованиях показано, что в патогенезе БА принимают участие множество функционально взаимосвязанных генов (генных ассоциаций), в том числе существуют главные, ключевые гены и гены-модификаторы, фенотипический эффект которых зависит от факторов окружающей среды. В настоящее время установлено более 20 генов, ассоциированных с атопией, и более 100 кандидатных генов, связанных с БА. Исследование влияния генетических факторов на формирование БА и ее фенотип показало их значительную гетерогенность. Наиболее информативными для выявления факторов риска развития тяжелого течения БА являются популяционные и семейные исследования, которые наряду с молекулярно-генетическим анализом получили широкое распространение в последнее десятилетие.

Результаты исследований показывают, что в патогенезе БА вовлечено множество генов, набор которых может различаться в разных этнических группах. Изучение генов, связанных с развитием БА, касается 4 ключевых вопросов: продукции аллергенспецифических иммуноглобулинов (IgE) (атопия); степени выраженности гиперреактивности дыхательных путей; продукции медиаторов воспаления (цитокинов и факторов роста); определенные соотношения между иммунными реакциями Th1- и Th2-типа. Современные исследования показывают, что склонность к развитию тяжелого течения БА у детей обусловлена генотипом атопии (уровень IL-4, IgE, атопические заболевания в семье). Установлено, что полиморфизм гена ADRB2 (Arg16Gly и Glu27Gln) определяет повышенную вероятность развития тяжелой БА. Причем ген рецептора IL-4 (IL4RA) и ген FcεRIβ (кодирует β-субъединицу высокоаффинного рецептора к IgE) могут быть отнесены к генам атопии, а ген ADRB2 – к генам бронхиальной гиперреактивности.

На сегодняшний день известно, что в патогенезе БА участвуют белковые продукты генов системы детоксикации ксенобиотиков. Недавними исследованиями изучены фенотипические особенности БА при аллельных полиморфизмах генов глутатион-S-трансферазы T1 (GSTT1), глутатион-S-трансферазы M1 (GSTM1), ангиотензинпревращающего фермента (ACE), эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS). Выявлено, что ассоциация генотипов GSTT1\GSTM1 повышает в 5 раз риск развития БА у детей по сравнению с общей популяцией. У детей при функционально активном генотипе GSTT1<sup>+</sup>\GSTM1<sup>+</sup> в ассоциации с полиморфизмом I/I по гену ACE риск развития астмы снижается в 7 раз, что позволяет считать эту ассоциацию генотипов протективной. Возможно, различия полиморфных вариантов генов цитокинов и ферментов детоксикации играют определенную роль в формировании клинического фенотипа БА, который согласно Международному консенсусу по бронхиальной астме (GINA) может быть представлен 4 формами тяжести.

С целью прогнозирования течения заболевания вообще и тяжелого течения БА в частности необходимо учитывать клинико-функциональные параметры, особенности психоэмоционального

и социального статуса пациентов, влияние окружающей среды, а также факторы наследственности. Сегодня активно изучается способность высших корковых центров влиять на синтез противовоспалительных цитокинов, что, возможно, позволит понять взаимосвязь психологических проблем и плохого контроля астмы у многих пациентов.

Итак, понятно, что на развитие БА и разнообразие ее клинического полиморфизма влияют наличие многочисленных генов различных хромосом. Поэтому вероятность установления астмы как болезни полигенного наследования путем тестирования единственного гена сильно ограничена как для диагностики, так и для ее профилактики. Прогнозирование течения БА целесообразно строить на оценке комплекса генов, особенностей организма человека и факторов риска окружающей среды.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, тяжелое течение, прогнозирование, дети.

Научно-практический журнал «Астма и аллергия», 2015, № 2

Л. Б. Ярошук

канд. мед. наук, старший научный сотрудник

ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии

им. Ф. Г. Яновского НАМН Украины»,

03680, Украина, г. Киев, ул. Амосова, 10,

тел.: +38(044)275-36-02,

e-mail: yaroshchuk@ifp.kiev.ua

#### PREDICTABILITY AND RISK FACTORS OF SEVERE BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN

L. B. Iaroshchuk

##### Summary

The article provides an overview the results of research on the possibility and risk factors for asthma in general, and of severe bronchial asthma in children in particular. Numerous scientific studies have shown that in the pathogenesis of asthma attended a lot of functionally related genes (gene associations), including existing main, key genes and genes-modifiers phenotypic effect depends on environmental factors. Currently installed over 20 genes associated with atopy and 100 candidate genes associated with bronchial asthma. The influence of genetic factors on the asthma phenotype are different. The most informative to identify risk factors for severe bronchial asthma are population and family studies. These studies and molecular genetic analysis are widely used in the last decade.

Studies show that in the pathogenesis of bronchial asthma involved multiple genes. Geves are different in different ethnic groups. Research of genes associated with the development of asthma, concerns four key issues: product immunoglobulin E (IgE) (atopy); the level severity of airway hyperresponsiveness; production of inflammatory mediators (cytokines and growth factors); determining the ratio between immune

responses Th1- and Th2-type. Modern research shows that the propensity to develop severe bronchial asthma in children are caused by the genotype of atopy (level of IL-4, Ig E, atopic diseases in the family). Established gene polymorphism ADR $\beta$ 2 (Arg16Gly and Glu27Gln) determined an increased chance of developing severe asthma. The gene IL-4 receptor (IL4RA) gene Fc $\epsilon$ RI  $\beta$  ( $\beta$ -subunit encodes a high affinity receptor for IgE), can be attributed to atopy genes and gene ADR $\beta$ 2 – to genes bronchial hyperreactivity.

We know today that in the pathogenesis of asthma involves the protein products of genes xenobiotic's detoxification. Recent studies have examined the phenotypic characteristics of bronchial asthma with allelic polymorphisms of genes glutathione-S-transferase T1 (GSTT1), glutathione-S-transferase M1 (GSTM1), angiotensin converting enzyme (ACE), endothelial nitric oxide synthase (eNOS). Revealed that the association of genotypes GSTT1<sup>-</sup>/GSTM1<sup>-</sup> increases in 5 times the risk of asthma in children compared with the population. If children have functional activity genotype GSTT1<sup>+</sup>/GSTM1<sup>+</sup> in association with polymorphism I/I gene ACE risk of asthma decreased by 7 times. So, this association is protective genotypes for risk of asthma in children. Perhaps differences polymorphisms of cytokine genes and enzymes detoxify play a role in shaping the clinical phenotype of asthma, which, according to international consensus on asthma (GINA) can be represented by four forms of gravity.

In order to predict the course of disease in general, and severe bronchial asthma, in particular, must take into account the clinical and functional parameters, especially psycho-emotional and social status of the patients, influence of environmental factors and heredity. Today is actively studied ability of higher cortical centers of influence on synthesis of pro-inflammatory cytokines that may allow us to understand relationship of psychological problems and poor control of asthma in a lot of patients.

Thus, it is clear that the development of bronchial asthma and a variety of its clinical polymorphism genes affected by the presence of numerous different chromosomes. Therefore, probability of establishing asthma as polygenic inheritance of the disease by testing a single gene is severely limited, both for diagnosis and for its prevention. Prediction of bronchial asthma is better to build on an assessment of complex genes, characteristics of human body and environmental risk factors.

**Key words:** bronchial asthma, severe course, prognosis, children.

Theoretical and practical J. «Asthma and Allergy», 2015, 2

L. B. Iaroshchuk

PhD

SI «National Institute of phthisiology and pulmonology

named after F. G. Yanovskii NAMS of Ukraine»

03680, Ukraine, Kyiv, M. Amosova str., 10,

tel.: +38(044)276-32-06,

e-mail: yaroshchuk@ifp.kiev.ua