УДК 616.248-053.2:616.15

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ АТОПІЧНОГО ФЕНОТИПУ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ В ДІТЕЙ ЗАЛЕЖНО ВІД ТИПУ АЦЕТИЛЮВАННЯ

Тарнавська С.І.
Буковинський державний медичний університет

В результаті комплексного обстеження 31 дитини, що хворіють на бронхіальну астму, встановлено, що атопічний фенотип астми асоціював з раннім початком захворювання, переважанням неінфекційних тригерних чинників, загостренням в теплу пору року, залученням еозинофілів – ефекторних клітин запалення. Наявність повільного ацетиляторного статусу у хворих на атопічну бронхіальну астму підвищувала шанси реєстрації виразних показників лабільності бронхів (ПЛБ понад 30%) у 4,4 раза порівняно до швидких «ацетиляторів». Для атопічного фенотипу хвороби установлено наявність вірогідних кореляційних зв'язків показників лабільності бронхів із тяжкістю обструкції бронхів ($r=0,7$, $p<0,005$), тривалістю перебігу хвороби ($r=0,8$, $p<0,001$), частотою повторних госпіталізацій хворих ($r=0,6$, $p<0,05$).
Ключові слова: астма, фенотип, діти, лабільність бронхів, ацетиляторний статус.

Актуальність теми. Бронхіальна астма є найбільш частою хронічною патологією в дітей [1, с. 39], актуальною медико-соціальною проблемою в світі. Несвоєчасна верифікація астми в подальшому визначає несприятливий прогноз із формуванням тяжких форм захворювання та ранньою інвалідізацією [7, с. 79].

Астма є гетерогенним захворюванням та може вирізнятися клінічними розбіжностями залежно від фенотипу захворювання, віку дитини, тощо [4, с. 334].

Дані останніх років також вказують на те, що запалення бронхів, їх гіперсприйнятливість та структурні зміни (ремоделювання) – це суперфеномени, які беруть участь у формуванні різних фенотипів даної патології, в основі яких лежать не вивчені остаточно механізми, на котрі слід спрямовувати пошук лікувальних стратегій у майбутньому [5, с. 220, 6, с. 75].

Клінічне значення показників гіперсприйнятливості та лабільності бронхів, особливості перебігу хвороби у групах пацієнтів із різними фенотипами бронхіальної астми оцінюється неоднозначно та потребує подальшого вивчення, особливо за наявності індивідуальних генетичних характеристик організму дитини та, зокрема, залежно від ацетиляторного статусу, оскільки відомості щодо них досить суперечливі та потребують подальшого вивчення [3, с. 546].

Мета дослідження. З метою оптимізації комплексного лікування бронхіальної астми в дітей дослідити особливості перебігу атопічного фенотипу захворювання з врахуванням ацетиляторного статусу хворих.

Матеріали і методи дослідження. Для досягнення поставленої мети проведено комплексне клініко-імунологічне обстеження I-II рівня 31 дитини, що хворіє на атопічну бронхіальну астму. Вивчалися показники клітинного та гуморального імунітету: проводили визначення киснезалежного метаболізму еозинофільних і нейтрофільних гранулоцитів крові за тестом із нітросинім тетразолієм (НСТ-тест), досліджували кількість Т-лімфоцитів та їх субпопуляцій, вміст у сироватці крові імуноглобулінів класів А, М, G, Е, інтерлейкіну-4. Окрім того в дітей, хворих на БА, визначали генетичний маркер – тип ацетилювання за методом Пребстинг-Гаврилова в модифікації Тимофеєвої.

Сформовано 2 клінічні групи: I група – 21 дитина з повільним типом ацетилювання (середній вік – 11,3±0,6 роки, частка хлопчиків – 80,9%), II група – 10 пацієнтів зі швидким ацетиляторним фенотипом (середній вік – 11,1±0,4 роки ($p>0,05$); частка хлопчиків – 80,0% ($p>0,05$)). За основними клінічними ознаками групи спостереження були зіставлюваними.

Лабільність бронхів визначали згідно з існуючими рекомендаціями [2] шляхом оцінки їх реакції на дозоване фізичне навантаження (ДФН) та інгаляцію β2-агоніста короткої дії (200 мкг сальбутамолу) з подальшим обчисленням показника лабільності бронхів (ПЛБ) як суми його компонентів – індексів бронхоспазму (ІБС) та бронходилатації (ІБД):

ІБС= (($ОФВ_1$ вих.– ОФВ1 після ДФН)/ ОФВ1 вих.) х 100%;

ІБД=(($ОФВ_1$ після інгал. сальбутамолу – $ОФВ_1$ вих.)/$ОФВ_1$ вих.)х100%, де $ОФВ_1$ – об'єм форсованого видиху за першу секунду, $ОФВ_1$ вих. – вихідний показник $ОФВ_1$ після ДФН/ інгаляції сальбутамолу.

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. Досліджуючи особливості перебігу атопічного фенотипу астми з урахуванням ацетиляторного статусу, дозволило встановити асоціацію швидкого типу ацетилювання із легким перебігом бронхіальної астми. Так, в дітей з повільним типом ацетилювання персистувальний легкий, середньотяжкий та тяжкий варіант астми спостерігався у 9,5%, 61,9%, 28,6% спостережень. Відповідно ці ж показники у хворих зі швидким ацетиляторним фенотипом дорівнювали: 30% ($p_\varphi<0,05$), 40%($p_\varphi>0,05$), 30% ($p_\varphi>0,05$) випадків

© Тарнавська С.І., 2014

відповідно. Таким чином, у хворих з атопічною бронхіальною астмою та швидким ацетиляторним фенотипом частіше відзначався легший перебіг захворювання, можливо за рахунок еозинофіл-опосередкованого запалення та виразнішої ефективності протизапальної терапії. Показники ризику розвитку легкої астми в дітей з атопічним фенотипом астми при наявності швидкого типу ацетилювання порівняно до повільних ацетиляторів склали: відносний ризик – 3,3 [95%ДІ:2,6-4,3] при відношенні шансів – 4,3 [95%ДІ:1,9-9,7].

Майже 70% хворих на атопічну БА відмічали загострення захворювання переважно в теплу пору року, а найвагомішу роль відігравали неінфекційні фактори, зокрема, аероалергенів (32%), побутових алергенів (16%), епідермальних алергенів (22%) та рідше – гострих респіраторних вірусних інфекцій (19%).

Враховуючи повідомлення щодо асоціації віку початку захворювання та різних фенотипових особливостей перебігу хвороби, нами проаналізовано показники дебюту астми серед дітей груп спостереження. Встановлено, що майже третина хворих з атопічним фенотипом бронхіальної астми вказували на ранній початок (у віці до 3-х років) захворювання, як серед дітей з повільним типом ацетилювання (28,5%), так і серед представників групи порівняння (30%; $p_{\varphi}>0,05$).

Враховуючи про можливості переважання в когорті обстежених пацієнтів еозинофіл-опосередкованого механізму запалення дихальних шляхів, нами проведено дослідження клітинної ланки імунної відповіді. Встановлено, що в хворих із атопічним фенотипом бронхіальної астми показники індексу стимуляції еозинофілів (ІСЕ) крові за результатами НСТ-тесту за наявності повільного та швидкого типу ацетилювання дорівнювали 1,03 у.о. та 1,3 у.о. ($p>0,05$) відповідно. Показники ризику зниження ІСЕ менше 1 у.о. за наявності швидкого типу ацетилювання по відношенню до повільних «ацетиляторів» склали: відносний ризик – 1,3 [95%ДІ: 0,9-1,7] при відношенні шансів – 1,7 [95%ДІ: 0,9- 2,9].

Також нами оцінено показники лабільності бронхів у дітей з атопічною бронхіальною астмою залежно від типу ацетилювання у відповідь на дозоване фізичне навантаження (індекс бронхоспазму) та інгаляцію сальбутамолу (індекс бронходилатації), а також середні значення інтегрального показника лабільності бронхів наведені в таблиці 1.

Таблиця 1

Показники лабільності бронхів у дітей із атопічною астмою залежно від типу ацетилювання (M±m)

Тип ацетилювання	Індекс бронхоспазму, %	Індекс бронходилатації, %	Показник лабільності бронхів, %
Повільний (n=21)	14,3±1,7	22,6±2,8	36,9±3,7
Швидкий (n=10)	10,1±1,7	10,3±2,9	20,4±2,9
P	>0,05	>0,05	>0,05

Виходячи з наведених даних, виявлена тенденція до виразнішої лабільності бронхів (переважно за рахунок значнішої дилатації у відповідь на інгаляцію β2-агоніста) у дітей із атопічною БА за наявності повільного ацетиляторного статусу порівняно зі швидкими «ацетиляторами». Так, позитивна бронхомоторна проба з β2-адреноміметиком спостерігалася у 48,2% пацієнтів із повільним типом ацетилювання та лише у 22% дітей зі швидким ацетиляторним статусом ($P_{\varphi}<0,05$). Показники ризику наявності позитивної реакції дихальних шляхів на β2-адреноміметик виразніші у хворих із повільним ацетиляторним фенотипом порівняно до швидких «ацетиляторів» та дорівнювали: відносний ризик – 2,2 [95%ДІ: 1,6-2,8], при співвідношенні шансів – 3,3 [95%ДІ: 1,7-6,1].

Виразна дилатаційна реакція дихальних шляхів (ПЛБ більше 20%) притаманна кожному п'ятому пацієнту І групи з повільним ацетиляторним статусом (25,0%) та лише кожному десятому хворому (8%) з фенотипом швидких ацетиляторів ($P_{\varphi}<0,05$). Повільний ацетиляторний фенотип підвищував відносний ризик виразної дилатаційної реакції дихальних шляхів у 3,1 раза [95%ДІ: 2,3-3,9] при співвідношенні шансів – 3,8 [95%ДІ:1,6-8,9].

Інтегральний показник лабільності бронхів у дітей з атопічним фенотипом астми та повільним типом ацетилювання, можливо, є складовою епіфеномену, що зумовлює особливості перебігу хвороби в цих пацієнтів, що віддзеркалюється наявністю зареєстрованих міцних позитивних вірогідних кореляційних зв'язків ПЛБ із тяжкістю обструкції бронхів ($r=0,7$, $p<0,005$), тривалістю перебігу хвороби ($r=0,8$, $p<0,001$), частотою повторних госпіталізацій хворих ($r=0,6$, $p<0,05$). У дітей зі швидким ацетиляторним статусом за наявності атопічного фенотипу захворювання, натомість, встановлено зворотний кореляційний зв'язок ПЛБ із тяжкістю обструкцій бронхів ($r=-0,9$, $p<0,05$), що, ймовірно, зумовлювалося особливостями запалення дихальних шляхів та індивідуальними темпами метаболізму протизапальних препаратів.

Оскільки показник лабільності бронхів є інтегральним та відображає сумарну відповідь бронхів на дозоване фізичне навантаження та інгаляцію сальбутамолу, нами обчислений розподіл найвиразніших його показників (ПЛБ більше 30%). Встановлено, що ПЛБ більше 30% частіше реєструвався серед хворих на атопічну астму з фенотипом повільних «ацетиляторів», зокрема, у 22,5% випадків порівняно зі швидкими «ацетиляторами» (6%; $P_{\varphi}<0,05$). Показники ризику реєстрації ПЛБ понад 30% за наявності повільного типу ацетилювання порівняно до швидких «ацетиляторів» у дітей із атопічною астмою дорівнювали: відносний ризик – 1,7 [95%ДІ: 0,7-4,1] при співвідношенні шансів – 4,4 [95%ДІ: 1,7-11,4].

Таким чином, у дітей з атопічним фенотипом астми встановлено зв'язок лабільності дихальних шляхів і тяжкості перебігу хвороби, обструкції бронхів, тривалості захворювання, що за умови повільного ацетиляторного статусу є вірогідним та прямими, у дітей зі швидким ацетиляторним фенотипом – менш вираженими, але зворотними.

Висновки:

1. Наявність атопічного фенотипу бронхіальної астми асоціювала з раннім початком захворювання, переважанням неінфекційних тригерних чинників, загостренням в теплу пору року, залученням еозинофілів – ефекторних клітин запалення (переважно у дітей зі швидким ацетиляторним статусом, в яких частіше відзначався легкий перебіг захворювання).

2. Ризик реєстрації показника лабільності бронхів понад 30% за наявності повільного типу ацетилювання у дітей з атопічною астмою були вищим та дорівнював: відносний ризик – 1,7 [95%ДІ: 0,7-4,1] при співвідношенні шансів – 4,4 [95%ДІ: 1,7-11,4].

3. У дітей з атопічним фенотипом астми та повільним типом ацетилювання зареєстровано вірогідний міцний зв'язок показника лабільності бронхів і тяжкості обструкції бронхів (r=0,7, p<0,005), тривалості перебігу хвороби (r=0,8, p<0,001), частоти повторних госпіталізацій хворих (r=0,6, p<0,05).

Список літератури:

1. Антипкін Ю.Г. Клінічні настанови з діагностики та лікування бронхіальної астми у дітей / Ю. Г. Антипкін [та ін.] // Здоров'я України. – 2010. – № 3 (14). – С. 39–41.
2. Новик Г.А. Спирометрия и пикфлоуметрия при бронхиальной астме у детей (практика оценки и мониторинга): уч. пособие [под ред. проф. И.М. Воронцова] / Г.А. Новик, А.В. Боричев. – СПб.: ГПМА, 2007. – 68с.
3. Batra J. N-acetyltransferases as markers for asthma and allergic/atopic disorders / J. Batra, B. Ghosh // Curr Drug Metab. – 2008. – Vol.9, №6. – P.546-553.
4. Henderson J. The search for new asthma phenotypes / J. Henderson, R. Granell, J. Sterne // Arch. Dis. Child. – 2009. – Vol. 94, N. 5. – P. 333-337.
5. Holgate S. T. Treatment strategies for allergy and asthma / S. T. Holgate, R. Polosa // Nat. Rev. Immunol. – 2008. – № 8. – P. 218-230.
6. Are asymptomatic airway hyperresponsiveness and allergy risk factors for asthma? A longitudinal study / L. Nieuwenhof, T. Schermer, Y. Heijdra [et al.] // Eur. Respir. J. – 2008. – Vol. 32. – P. 70–76.
7. Subbarao P. CHILD Study Investigators. Epidemiology of asthma: risk factors for development / P. Subbarao, A. Becker, J.R. Brook et al. // Expert Rev. Clin. Immunol. – 2009. – N. 5. – P. 77–95.

Тарнавская С.И.
Буковинский государственный медицинский университет

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ АТОПИЧЕСКОГО ФЕНОТИПА БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТИПА АЦЕТИЛИРОВАНИЯ

Резюме
В результат е комплексного обследования 31 ребенка, которые болеют бронхиальной астмой, установлено, что атопический фенотип астмы ассоциировался с ранним началом заболевания, превалированием неинфекционных триггерных факторов, наличием епизодов обострения болезни в теплый период года, участием эозинофилов – эффекторных клеток воспаления. Наличие медленного ацетиляторного статуса у больных с атопической бронхиальной астмой повышала шансы регистрации высоких показателей лабильности бронхов (ПЛБ больше 30%) в 4,4 раза по сравнению с быстрыми «ацетиляторами». Для атопического фенотипа болезни установлено наличие достоверных корреляционных связей показателей лабильности бронхов с тяжестью обструкции бронхов (r=0,7, p<0,005), длительностью течения болезни (r=0,8, p<0,001), частотой повторных госпитализаций больных (r=0,6, p<0,05). У больных с неатопической формой болезни в зависимости от ацетиляторного статуса не зарегистрировано связей между показателями лабильности бронхов и клиническими особенностями течения заболевания.
Ключевые слова: астма, фенотип, дети, лабильность бронхов, ацетиляторный статус.

Tarnavska S.I.
Bukovinian State Medical University

THE COURSE FEATURES OF ATOPIC PHENOTYPES OF ASTHMA IN CHILDREN DEPENDING ON THE NATURE OF THEIR ACETYLATIC STATUS

Summary
As a result, a comprehensive survey of 31 children suffering from asthma, has found that atopic asthma phenotype associates with early-onset of disease, and is accompanied by the prevalence of non-communicable trigger factors in aggravation of the warm season, attracting eosinophils – effector cells of inflammation. The patients` status of atopic asthma with slow acetylation type has increased the chances of registration expressive performance lability bronchi (PLB over 30 %) in 4.4 times compared to the fastest "acetylation type." The presence of possible correlations indicators lability bronchi with the severity of bronchial obstruction (r = 0,7, p <0,005), disease duration (r = 0,8, p <0,001), the frequency of repeat hospitalizations of patients (r = 0,6, p <0,05) is established for atopic disease phenotype.
Key words: asthma, phenotype, children, bronchial lability, acetylation status.