

ПОД- СЕКЦІЯ 10. Педіатрія.
УДК 616.248-053.2-036-074

Безруков Л.О.,
д.мед.н., проф. кафедри педіатрії та дитячих інфекційних хвороб,
Буковинського державного медичного університету
Тарнавська С.І.,
к.мед.н., доц. кафедри педіатрії та дитячих інфекційних хвороб,
Буковинського державного медичного університету

ОСОБЛИВОСТІ ФЕНОТИПУ РАНЬОГО ПОЧАТКУ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ В ДІТЕЙ ЗАЛЕЖНО ВІД ТИПУ АЦЕТИЛЮВАННЯ

Резюме. Проведення проспективного аналізу комплексного обстеження 34 дітей, хворих на бронхіальну астму показало, що асоціація повільного типу ацетилювання та раннього дебюту астми в дітей асоціює з частково контрольованим перебігом, підвищує шанси збереження тяжкості обструкції бронхів на 3-й день госпіталізації понад 13,2 балу у 3,3 рази, при цьому зростає ризик повторних гострих респіраторних інфекцій у 2,0 рази.

Ключові слова/ Keywords: астма, фенотип, діти, тип ацетилювання/ asthma, phenotype, children, the type of acetylation

Вступ. Бронхіальна астма в дітей є однією з актуальних проблем алергології, що пов'язано не тільки зі зростанням розповсюдженості, збільшенням частоти захворювання, більш тяжким його перебігом, але й „омолодженням” астми [2, с. 157].

Певною мірою це зумовлене гетерогенністю даного захворювання. Наявність різних фенотипів астми супроводжується різноманітною відповіддю на лікування, особливостями прогнозу та схильністю до впливу навколишнього середовища [3]. Останніми роками збільшилась кількість наукових досліджень, які стосуються виявлення можливих фенотипів та субфенотипів БА [4], та, відповідно, більш індивідуалізованого підходу до діагностики, лікування та профілактики захворювання [6, с. 356,8, с. 294].

Отже, наразі дитяча астма не може розглядатися як єдине захворювання з визначеними механізмами та законами розвитку і прогресування, тому вважалось доцільним оцінити клініко-параклінічні особливості перебігу БА у дітей за ранньої маніфестації хвороби з урахуванням індивідуальних генетичних особливостей організму та, зокрема, ацетиляторного фенотипу, з метою виявлення предикторних факторів реалізації захворювання та розробки диференційованих підходів до лікування даної патології.

Мета роботи. З метою оптимізації комплексного лікування бронхіальної астми в дітей, ретроспективно дослідити особливості перебігу хвороби залежно від типу ацетилювання за наявності фенотипу раннього початку захворювання.

Матеріали і методи дослідження. Для досягнення поставленої мети проведено комплексне клінічно-імунологічне обстеження I-II рівня 34 дітей, в яких відзначався ранній дебют бронхіальної астми. Вивчалися показники клітинного

та гуморального імунітету: маркери киснезалежного метаболізму еозинофільних і нейтрофільних гранулоцитів крові за тестом із нітросинім тетразолієм (НСТ-тест), вміст у периферичній крові Т-лімфоцитів та їх субпопуляцій, а у сироватці крові – рівень імуноглобулінів класів А, М, G, E, інтерлейкіну-4. Окрім того, визначали генетичний маркер – тип ацетилювання за методом Пребстинг-Гаврилова в модифікації Тимофеевої, що характеризував особливості II фази системи біотрансформації ксенобіотиків.

Сформовано 2 клінічні групи: I група – 16 дітей з повільним типом ацетилювання (середній вік – $9,3 \pm 0,6$ роки, частка хлопчиків – 81,2%), II група – 18 пацієнтів зі швидким ацетиляторним фенотипом (середній вік – $11,1 \pm 0,4$ роки ($p > 0,05$); частка хлопчиків – 83,3% ($p > 0,05$). За основними клінічними ознаками групи спостереження були зіставленими.

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. З метою встановлення особливостей фенотипу раннього початку хвороби, нами проведено дослідження клініко-анамнестичних характеристик астми залежно від типу ацетилювання. Так, встановлено, що в 68,8% пацієнтів I групи та 33,3% ($p_{\varphi} < 0,05$) спостережень II-ї клінічної групи загострення хвороби відзначали у холодний період року. Враховуючи численні відомості щодо пускової або протекторної ролі інфекційних чинників у розвитку бронхіальної астми, нами проаналізовано наявність вказівок в анамнезі на часті ГРВІ у дітей груп спостереження. Так, 50% та 16,7% ($p_{\varphi} < 0,05$) хворих із повільним та швидким типом ацетилювання відповідно вказували на часті ГРВІ в анамнезі. Ризик повторних ГРВІ в пацієнтів з ранньою маніфестацією астми та повільним ацетиляторним статусом порівняно до швидких ацетиляторів становив: відносний ризик – 2,0 [95%ДІ:1,2-3,2] при співвідношенні шансів – 4,8 [95%ДІ:2,5-9,4].

Отримані дані, на нашу думку, дали підстави вважати, що наявність у ранньому дитячому віці гострі інфекційні хвороби сприяли ранньому дебюту клінічних проявів астми, що узгоджувалось із літературними відомостями [7, с.35], проте суперечило так званій «гігієнічній» гіпотезі розвитку бронхіальної астми [5, с.154].

При вивченні впливу характеру вигодовування на першому році життя при ранній маніфестації клінічних проявів БА залежно від ацетиляторного статусу суттєвих відмінностей не відмічено. Так, у I клінічній групі на грудному вигодовуванні до 6 місяців знаходилися 53,3%, пацієнтів, а на штучному – 20% хворих. Серед школярів II клінічної групи на грудному та штучному вигодовуванні знаходилося відповідно 44,4% дітей ($P_{\varphi} > 0,05$) та 16,7% пацієнтів ($P_{\varphi} > 0,05$). Решта пацієнтів обох груп спостереження знаходились на змішаному вигодовуванні. Результати досліджень асоціації грудного вигодовування та розвитку бронхіальної астми наразі досить неоднозначні, оскільки з одного боку відомо про захисну роль материнського молока щодо раннього маніфестування БА, з іншого – провокувальну щодо її пізнього дебюту [1, с. 337].

Оцінка індивідуального алергологічного анамнезу у школярів із раннім дебютом БА залежно від типу ацетилювання показала, що у дітей обох клінічних груп

порівняння ознаки atopічного дерматиту (37,5% та 44,4%; $p_{\varphi} > 0,05$ випадків відповідно) та алергічного риніту (37,5% та 16,7%; $p_{\varphi} > 0,05$ спостережень) реєструвалися майже з однаковою частотою.

Обтяжений спадковий алергоанамнез був у двох з трьох пацієнтів I групи та лише в половини хворих II групи. Найчастіше встановлено обтяжений по atopії анамнез за родоводом матері (37,5% та 38,9% ($p_{\varphi} > 0,05$) хворих I та II групи), рідше – за родоводом батька (18,8% та 5,5% ($p_{\varphi} > 0,05$) випадків відповідно). Лише у кожного десятого пацієнта обох клінічних груп – обтяжений анамнез по обох лініях.

Аналіз клінічних особливостей астми серед когорти обстежених пацієнтів дозволив дійти висновку, що тяжкі форми захворювання в дітей з повільним (56,3%) та швидким (50%; $p_{\varphi} > 0,05$), типами ацетилювання траплялися з майже однаковою частотою.

При цьому, за основними клінічними показниками тяжкості БА (кількість денних та нічних симптомів захворювання, частота використання швидкодіючих β_2 -агоністів) фенотип раннього дебюту астми у дітей із повільним типом ацетилювання перебігав тяжче. Так, денні симптоми хвороби турбували пацієнтів > 1 разу на тиждень майже у половини (50%) обстежених в I клінічній групі та лише в 22,2% ($P_{\varphi} < 0,05$) випадків у II групі порівняння. Водночас, нічні симптоми захворювання частіші ніж 1 раз на 2 тижні, що свідчить про середньотяжкий перебіг і часткову контрольованість астми, зареєстровано в 66,6% пацієнтів I групи та в 33,3% ($P_{\varphi} < 0,05$) хворих II групи. Проте щотижневі нічні симптоми (від 1 разу на тиждень, до щоденних), що асоціює з тяжким неконтрольованим перебігом БА, реєструвалися у третини дітей (31,2%) I клінічної групи та лише в 22,2% ($P_{\varphi} > 0,05$) осіб II групи спостереження.

На тяжчий перебіг фенотипу БА із раннім дебютом вказувала і частота застосування швидкодіючих бронходилататорів, а саме, пацієнти I групи застосовували більше 4 доз на день інгаляційного β_2 -агоністу швидкої дії (сальбутамолу) у 31,2% випадків, а хворі II груп порівняння – лише у 16,6% спостережень ($P_{\varphi} < 0,05$). Показники ризику необхідності застосування понад 4-х доз інгаляційного β_2 -агоністу швидкої дії були вищими у хворих із повільним типом ацетилювання: відносний ризик – 1,5 [95%ДІ:0,8-2,5] при співвідношенні шансів – 2,4 [95%ДІ:1,1-4,7].

Проте, значне обмеження фізичної активності відзначила третина (31,2%) пацієнтів I групи спостереження та лише 16,6% хворих II клінічної групи ($P_{\varphi} > 0,05$). Частоту загострень 2-3 рази за останній рік відзначали 50% представників I клінічної групи та третина (33,3%; $P_{\varphi} > 0,05$) пацієнтів II групи порівняння.

При аналізі тригерних чинників, що викликали напади бронхіальної астми у обстежених дітей, встановлено, що при ранньому дебюті захворювання та повільному типі ацетилювання напади захворювання частіше асоціювали з впливом неспецифічних провокуючих факторів, а саме із метеорологічними (25,0% дітей), гострою респіраторною вірусною інфекцією (37,5% пацієнтів). У дітей групи порівняння відповідні неспецифічні тригерні фактори реєструвалися в 11,1% ($P_{\varphi} > 0,05$), у 16,7% ($P_{\varphi} < 0,05$) спостережень. Водночас, у хворих на БА із швидким ацетиляторним фенотипом тригерами нападів захворювання вірогідно частіше виступали специфічні провокуючі чинники (інгаляційні та харчові алергени, фармацевтичні препарати), які у I клінічній групі провокували загострення астми у 37,5% випадків, а у II групі порівняння – у 72,2% спостережень ($P_{\varphi} < 0,05$).

Таблиця 1.

Динамічна оцінка тяжкості БОС у дітей з фенотипом раннього дебюту астми залежно від ацетиляторного статусу в нападному періоді захворювання

Клінічні групи	Тяжкість бронхообструкції (у балах), $M \pm m$						
	1-й день	2-й день	3-й день	4-й день	5-й день	6-й день	7-й день
I група	18,1 \pm 1,1	15,8 \pm 1,0	13,2 \pm 1,0	10,8 \pm 0,8	8,5 \pm 0,6	7,6 \pm 0,6	5,9 \pm 0,5
II група	15,5 \pm 0,9	13,6 \pm 0,9	10,2 \pm 0,9	8,0 \pm 0,6	6,8 \pm 0,5	5,7 \pm 0,5	4,2 \pm 0,4
P I:II	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05

Враховуючи виявлені анамнестичні особливості перебігу фенотипів астми з урахуванням ацетиляторного статусу нами проаналізовано клінічні характеристики перебігу захворювання, та, зокрема, проведено бальну оцінку тяжкості нападу у перші 7 діб стаціонарного лікування (таблиця 1).

Виходячи з наведених даних можна припустити, що у хворих із ранньою маніфестацією астми наявність повільного ацетиляторного фенотипу вирізняється тяжчим перебігом нападного періоду, відносно торпіднішим до стандартної дезобструктивної терапії. При цьому, в дітей обох груп спостереження значне зменшення клінічних проявів обструкції бронхів на фоні проведення дезобструктивної терапії відбувалося на 3– 4-ту добу госпіталізації. Показники ризику збереження тяжкості нападу понад 13,2 балу в 3-й день госпіталізації у пацієнтів із повільним типом ацетилювання порівняно зі швидкими «ацетиляторами» дорівнювали: відносний ризик – 1,8 [95%ДІ:1,3-2,5] при співвідношенні шансів – 3,3 [95%ДІ:1,8-5,9].

Таким чином, виявлені особливості раннього дебюту астми, насамперед, пов'язані з індивідуальними особливостями темпів ацетилювання, що зумовлювали тяжчий і торпідніший перебіг обструкції бронхів у перші дні госпіталізації та часті повторні випадки ГРВІ в цих пацієнтів за наявності повільного ацетиляторного статусу. Незважаючи на відсутність вірогідної різниці щодо тяжкості перебігу хвороби залежно від ацетиляторного статусу, все ж таки можна припустити, що наявність повільного типу ацетилювання асоціювала з частковою контрольованістю астми та виразнішою потребою у інгаляційних β_2 -агоністах швидкої дії. У хворих зі швидким ацетиляторним фенотипом загострення астми були більш лабільними та чутливими до стандартної дезобструктивної терапії, з виразною участю специфічних провокуючих чинників та вірогідно меншою потребою у швидкодіючих β_2 -агоністах.

Висновки.

Ризик повторних ГРВІ в пацієнтів з ранньою маніфестацією астми та повільним ацетиляторним статусом порівняно до швидких ацетиляторів був вищим і становив: відносний ризик – 2,0 [95%ДІ:1,2-3,2] при співвідношенні шансів – 4,8 [95%ДІ:2,5-9,4].

У хворих із ранньою маніфестацією астми наявність повільного ацетиляторного фенотипу вирізняється тяжчим перебігом нападного періоду, відносно торпіднішим до стандартної дезобструктивної терапії. Асоціація повільного типу ацетилювання при ранньому дебюті астми в дітей підвищує шанси збереження тяжкості обструкції бронхів на 3-й день госпіталізації понад 13,2 балу у 3,3 рази.

Показники ризику необхідності застосування понад 4-х доз інгаляційного β_2 -агоністу швидкої дії були вищими у хворих із повільним типом ацетилювання: відносний ризик – 1,5 [95%ДІ:0,8-2,5] при співвідношенні шансів – 2,4 [95%ДІ:1,1-4,7].

Перспективи подальших досліджень. Актуальність подальших досліджень полягає у вивченні інших субфенотипів бронхіальної астми та їх генетичних маркерів в дітей, що дозволить раціональніше обирати комплекс лікувально-профілактичних заходів цим хворим.

Література.

1. Bener A. Role of breast feeding in primary prevention of asthma and allergic diseases in a traditional society / A. Bener, M.S. Ehlajel, S. Alsowaidi, A. Sabbah // Eur. Ann. Allergy Clin. Immunol. – 2007. – Vol.39. – №10. – P.337-343.
2. Castro-Rodriguez J. A. The Asthma Predictive Index / J. A. Castro-Rodriguez // Curr. Allergy Clin. Immunol. – 2011. – Vol. 11 (3). – P. 157–161.
3. Global strategy for asthma management and prevention (GINA 2011) [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.ginasthma.org/pdf/GINA_Report_2011.pdf
4. Hesselmar B. The Heterogeneity of Asthma Phenotypes in Children and Young Adults / B. Hesselmar, A.-C. Enelund, B. Eriksson [et al.] // J. Allergy. – 2012. – Режим доступу – <http://www.hindawi.com/journals/ja/2012/163089>.
5. Johnson C.C. Environmental epidemiology of predict asthma and allergy / C.C. Johnson, D.R. Ownby, E.M. Zoratti, S.H. Alford [et al.] // Epidem. Rev. – 2002. – Vol. 24. – P. 154-175.
6. Lotvall J. Asthma endotypes: A new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome / J. Lotvall, C.A. Akdis, L.B. Bacharier [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2011. – Vol. 127. – P. 355-360.
7. Midulla F. Respiratory syncytial virus, human bocavirus and rhinovirus bronchiolitis in infants / F. Midulla, C. Scagnolari, E. Bonci, [et al.] // Arch Dis Child. – 2010. – Vol. 95. – P. 35-41.
8. Stern G. Fluctuation phenotyping based on daily fraction of exhaled nitric oxide values in asthmatic children / G. Stern, J. de Jongste, R. der Valk [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2011. – Vol. 128. – P. 293-300.