

УДК: 616.248-097-053.5:577.1

У. І. Марусик

Вищий навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці

Показники імунного захисту у школярів, хворих на бронхіальну астму фізичного напруження, за альтернативного ацетиляторного статусу

Ключові слова: бронхіальна астма фізичної напруги, діти, ацетиляторний фенотип.

Бронхіальна астма (БА) належить до числа найпоширеніших хронічних захворювань, вона характеризується високим рівнем захворюваності, непоодинокими випадками смертності та зростанням інвалідизації дітей [10, 14, 15]. Згідно з даними епідеміологічних досліджень, приблизно кожна 4–5-та дитина у світі має прояви алергії, а на БА страждає кожна 10-та дитина [4]. За даними офіційної статистики МОЗ України, поширеність БА становить від 0,56 до 0,60 % [3]. Особливо гостро наразі стоїть питання досягнення такого рівня контролю даного захворювання, який дозволяв би дитині вести активне соціальне життя.

На сьогодні відомо, що БА належить до мультифакторних захворювань, етіологія і патогенез яких визначаються складною взаємодією генетичних чинників і факторів навколишнього середовища [2, 13]. Мультифакторність БА зумовлена, ймовірно, наявністю різних фенотипів [1, 12], які потребують персоналізованої терапії для досягнення контролю та оптимізації якості життя хворих на БА дітей. Дослідження патогенетичних особливостей БА фізичної напруги (БАФН) залежно від особливостей ацетиляторного фенотипу, поза сумнівів, дасть змогу вирішити питання щодо індивідуалізованого вибору лікувальної тактики для досягнення контролю над БА в даних пацієнтів.

Ураховуючи зазначене вище, вважалось за доцільне оцінити особливості гуморальної ланки імунної системи у дітей, хворих на БАФН, залежно від особливостей ацетиляторного фенотипу, оскільки дані щодо них є суперечливими та потребують подальшого вивчення.

Мета дослідження: Для оптимізації комплексного лікування оцінити окремі показники гуморальної ланки імунної системи у крові дітей шкільного віку, хворих на БАФН, з урахуванням їх ацетиляторних фенотипів.

Матеріал та методи дослідження

У пульмонологічному відділенні Обласної дитячої клінічної лікарні м. Чернівці у періоді ремісії комплексно обстежено 50 дітей шкільного віку, що хворіють на БАФН («exercise induced asthma»). БАФН діагностували за наявності в анамнезі хворого вказівок на появу симптомів БА після фізичного навантаження та/або визначення індексу бронхоспазму більше 15 % (за показником форсованого об'єму видиху за 1-шу секунду (ФОВ₁)) при проведенні спірографічної проби з дозованим бігом.

За ацетиляторним фенотипом хворих розподіляли на дві клінічні групи. До першої клінічної групи увійшли 27 пацієнтів, у яких визначали повільний тип ацетилювання (середній відсоток

Показники концентрації імуноглобулінів основних класів у сироватці крові хворих на БАФН дітей з різними ацетиляторними фенотипами

Таблиця

Показник	Перша група	Друга група	P
IgM	1,7 ± 0,4	1,4 ± 0,3	> 0,5
IgG	12,8 ± 1,3	11,9 ± 0,8	> 0,5
IgA	1,5 ± 0,3	1,4 ± 0,1	> 0,5

ацетильованого сульфадимезину в сечі становив менше 75,0). Другу клінічну групу сформували 23 школярі, у яких відмічався швидкий тип ацетилювання (середній відсоток ацетильованого сульфадимезину в сечі становив більше 75,0) [8].

Першу клінічну групу сформували 17 (62,9 %) хлопчиків та 10 (37,1 %) дівчаток. До другої групи увійшло 18 (78,3 %, $P_f > 0,05$) хлопчиків та 5 дівчаток (21,7 %, $P_f > 0,05$). Середній вік хворих першої групи становив ($13,2 \pm 0,4$) року, другої – ($11,3 \pm 0,6$) року ($P > 0,05$). До складу першої клінічної групи увійшли 63,0 % міських та 37,0 % сільських жителів, другої – 14 (60,9 %) мешканців міст і міських поселень та 9 хворих (39,1 %, $P_f > 0,05$), які проживають у селах.

Таким чином, за статтю, віком і місцем проживання клінічні групи порівняння вірогідно не відрізнялися.

Всіх дітей визначали вміст імуноглобулінів класів IgA, IgG, IgM у сироватці крові методом радіальної імунодифузії за G. Mancini et al., загального IgE, інтерлейкіну-4 (ІЛ-4), ІЛ-5 та ІЛ-8 у сироватці крові – методом імуноферментного аналізу з використанням стандартних наборів реагентів. Швидкість процесів ацетилювання досліджували за методом Пребстинг–Гаврилова в модифікації О. М. Тимофеевої, зважаючи на те, що ацетиляторний фенотип характеризував особливості II фази системи біотрансформації ксенобіотиків.

Статистичну обробку результатів дослідження здійснювали за допомогою методів варіаційної статистики, використовуючи статистичну програму StatSoft Statistica v5.0., та з позиції клінічної епідеміології з урахуванням атрибутивного ризику (АР), відносного ризику (ВР) та співвідношення шансів (СШ) із зазначенням 95 % довірчого інтервалу (95 % ДІ).

Результати дослідження та обговорення

Порівняльний аналіз показників гуморальної ланки імунітету у периферійній крові дітей з фенотипом БАФН за різної активності

N-ацетилтрансферази показав, що вміст ІЛ-8 в сироватці крові хворих обох клінічних груп суттєво не відрізнявся, однак практично у 3–4 рази перевищував норму за даними виробника (2 пг/мл). Так, середній вміст ІЛ-8 у сироватці крові осіб, у яких реєструвався повільний тип ацетилювання, становив ($6,8 \pm 0,8$) пг/мл та ($9,9 \pm 1,3$) пг/мл ($P > 0,05$) – у пацієнтів другої клінічної групи. Водночас, у половини (55,5 %) дітей – «повільних ацетиляторів» відмічалось зниження вмісту ІЛ-8 у сироватці крові (менше 6,72 пг/мл), тоді як у другій групі воно траплялося лише у 25,0 % випадків ($P_f > 0,05$). Показано, що повільний тип ацетилювання у дітей, хворих на БАФН, асоціював зі зниженням концентрації ІЛ-8 у сироватці крові (менше 6,72 пг/мл) відносно групи «швидких ацетиляторів» наступним чином: ВР – 1,8 (95 % ДІ 1,3–2,7), АР – 0,3, при СШ 3,7 (95 % ДІ 2,0–6,8).

Важливими індикаторами хронічного алергічного запалення при БА є сироватковий вміст ІЛ-4 та ІЛ-5, біологічний ефект яких пов'язаний з регуляцією синтезу IgE та підтримкою еозинофільного запалення в респіраторному тракті [9]. Порівняльний аналіз вмісту ІЛ-4 в сироватці крові школярів обох клінічних груп не виявив вірогідних відмінностей. Так, середня концентрація ІЛ-4 у сироватці крові дітей першої клінічної групи становила ($12,6 \pm 2,6$) пг/мл, а в осіб другої групи – ($13,6 \pm 3,4$) пг/мл ($P > 0,05$).

Водночас, у переважній більшості пацієнтів першої клінічної групи (83,3 %) реєструвався підвищений вміст ІЛ-5 (більше 3,7 пг/мл) у сироватці крові, тоді як у другій групі – лише у 44,4 % випадків ($P_f > 0,05$). Тенденція до підвищеного вмісту ІЛ-5 у сироватці крові дітей, хворих на БАФН, за повільного характеру ацетилювання співпадає з даними літератури, які зазначають чітку асоціацію між даним ацетиляторним фенотипом БА і atopічним запальним процесом в організмі [5, 7]. Відмічено, що повільний тип ацетилювання у пацієнтів із фенотипом БАФН збільшує ризик реєстрації підвищеної концентрації ІЛ-5 у сироватці крові у порівнянні

з представниками другої групи, зокрема, показник ВР становить 2,8 (95 % ДІ 2,2–3,5) при СШ 6,2 (95 % ДІ 3,2–12,0).

Оскільки розвиток БА повсякчас асоціює з уродженою, генетично детермінованою гіперпродукцією IgE [6], нами досліджено його вміст у сироватці крові обстежених дітей. Установлено, що вміст загального IgE у сироватці крові практично у всіх хворих (90,6 %) перевищував популяційну норму здорових дітей (120 МО/мл), однак у пацієнтів першої клінічної групи він був дещо нижчим. Так, вміст загального IgE у сироватці крові школярів з повільним ацетиляторним фенотипом становив у середньому 631,5 МО/мл, а в осіб другої клінічної групи – 862,8 МО/мл ($P > 0,05$). Водночас, у половини (56,2 %) дітей-«повільних ацетиляторів» відмічалася нижчі за середньогрупові значення показників вмісту IgE у сироватці крові (менше 600,0 МО/мл), тоді як у другій групі вони траплялися лише у 25,0 % випадків ($P > 0,05$). При цьому повільний тип ацетилювання у дітей, хворих на БАФН, збільшував ризик вмісту загального IgE у сироватці крові менше 600,0 МО/мл зі СШ 3,8 (95 % ДІ 2,1–7,0). Особливість концентрації загального IgE в сироватці крові дітей, хворих на БАФН, за наявності повільного ацетиляторного фенотипу зумовлена, ймовірно, виснаженням організму за рахунок виразнішого запального процесу в дихальних шляхах.

Згідно з даними літератури [11], уміст IgM, IgG та IgA опосередковано вказує на активність запального процесу в організмі. Виходячи з цього, проведено аналіз концентрації даних імуноглобулінів у сироватці крові, результати якого наведені в таблиці.

Незважаючи на те, що між групами порівняння не виявлено вірогідних відмінностей за середнім рівнем IgM у сироватці крові, його значення, менші за 1,6 мг/мл, реєструвались практично в усіх обстежених (90,5 %) другої групи на противагу 83,6 % осіб з повільним ацетиляторним фенотипом ($P > 0,05$).

Водночас, у половини пацієнтів першої групи спостерігався підвищений вміст IgA у сироватці крові порівняно з дітьми зі швидким ацетиляторним фенотипом. Так, концентрація IgA в сироватці крові вища 1,5 мг/мл визначалась у 52,9 % школярів із середнім вмістом ацетиляторного сульфадимезину в сечі менше 75 % та лише у 22,5 % представників другої клінічної групи ($P < 0,05$).

Наявність повільного типу ацетилювання у школярів, хворих на БАФН, асоціювала з підвищенням до зазначеного вище рівня IgA в сироватці крові наступним чином: ВР – 1,8 (95 % ДІ 1,2–2,7) при СШ – 3,8 (95 % ДІ 2,0–7,1). Таким чином, у більшості пацієнтів з БАФН та повільним ацетиляторним фенотипом відмічається підвищена концентрація ІЛ-5, ІЛ-8 та імуноглобулінів класу IgM, IgG та IgA у сироватці крові, що опосередковано свідчить про вираженість запального процесу в даній когорті осіб.

Висновки

1. Наявність повільного типу ацетилювання у пацієнтів з БАФН збільшує ризик підвищення вмісту у сироватці крові ІЛ-5 $> 6,72$ пг/мл зі СШ – 6,2 (95 % ДІ 3,2–12,0).

2. За повільного ацетиляторного фенотипу БАФН зростає ризик реєстрації збільшеної концентрації IgA більше 1,5 мг/мл (СШ – 3,8), що пов'язане з вираженішим запальним процесом в організмі та дає змогу персоналізувати лікувальну тактику в даних пацієнтів.

3. При складанні плану базисного протизапального лікування БАФН слід враховувати індивідуальний ацетиляторний тип дитини, що дозволить підвищити ефективність терапії та менеджменту захворювання.

Список літератури

1. Безруков Л. О. Особливості перебігу неатопічного фенотипу бронхіальної астми в дітей залежно від характеру їх ацетиляторного статусу / Л. О. Безруков, С. І. Тарнавська. // Здоров'є ребенка. – 2014. – С. 25–28.
2. Поліморфізм ксенобіотиків метаболізму генів глутанін S-трансферази (GSTT1, GSTM1) та цитохрому P450 (CYP2E1 і CYP2C19) в пацієнтів з atopічною бронхіальною астмою / [Е. Ю. Брагіна, М. Б. Фрейдін, І. А. Тен та ін.]. // Бюлетень Сибірського відділення Російської Академії медичних наук. – 2005. – С. 121–125.
3. Уманець Т. П. Нові стратегічні напрямки в лікуванні бронхіальної астми у дітей: роль антагоністів лейкотрієнів / Т. П. Уманець, В. Ф. Лапшин. // Дитячий лікар. – 2014. – С. 34 – 36.
4. Фактори ризику виникнення бронхіальної астми у дітей / [В. П. Костроміна, О. О. Речкіна, К. О. Мельник та ін.]. // Астма та алергія. – 2013. – С. 21 – 24.
5. Association between the N-acetylation genetic polymorphism and bronchial asthma / [M. Nacak, A. S. Aynacioglu, A. Filiz et al.]. // Br. J. Clin. Pharmacol. – 2002. – V.54 (6). – P. 671–674.
6. N-acetyltransferase gene polymorphism: markers for atopic asthma, serum Ig E and blood eosinophil counts / [J. Batra, S. K. Sharma, B. A. Ghosh et al.]. // Molecular Biology. – 2009. – V.43 (1). – P. 55–67.
7. Barta J. N-Acetyltransferases as markers for asthma and allergic / J. Barta, B. Ghosh. // Atopic disorders current drug metabolism. – 2008. – V. 9, №6. – P. 546–553.
8. Severity of Asthma Score Predicts Clinical Outcomes in Patients With Moderate to Severe Persistent Asthma / [M.D. Eisner, A. Yegin, B. Trzaskoma et al.]. // Chest. – 2012. – № 141 (1). – P. 58–65.
9. Golden M.P. Leukotrienes / M.P. Golden, W.R. Henderson // The New England Journal of Medicine. – 2009. – № 357. – P. 1841–1854.
10. Kim H.Y. The many paths to asthma: phenotype shaped by innate and adaptive immunity / H.Y. Kim, R.H. DeKruyff, D.T. Umetsu // Nat. Immunol. – 2010. – V.11 (7). – P. 577–584.
11. Kovalev I.E. Mechanisms of immunoglobulin action in bronchial asthma therapy / I.E. Kovalev, V.L. Kovaleva // Pharmaceutical chemistry journal. – 2007. – Vol.41. №4. – P. 3–7.
12. Phenotypes and endotypes of uncontrolled severe asthma: new treatments / [Campo P., Rodríguez F., Sánchez-García S. et al.]. // J Invest Allergol Clin Immunol. – 2013. – V. 23(2). – P. 76–88.
13. Study on possible role of CYP1A1, GSTT1, GSTM1, GSTP1, NAT2 and ADRB2 genes polymorphisms in bronchial asthma development in children / [Tatarsky P.F., Chumachenko N.G., Kucherenko A.M. et al.]. // Biopolymers and Cell. – 2011. – Vol. 27. №1. – С. 66–73.
14. World Health Organization. Bronchial asthma. Fact Sheet NE 307. – Geneva: World Health Organization, 2008.
15. Yang I.V. Epigenetics and prenatal influences on asthma and allergic airway disease / I.V. Yang // Breath. – 2014. – V.10, №1. – P. 25–31.

ПОКАЗАТЕЛИ ИММУННОЙ ЗАЩИТЫ У ШКОЛЬНИКОВ,
БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ ФИЗИЧЕСКОГО
НАПРЯЖЕНИЯ, ПРИ АЛЬТЕРНАТИВНОМ
АЦЕТИЛЯТОРНОМ СТАТУСЕ

У. И. Марусик

Резюме

Проведено комплексное обследование 50 детей школьного возраста, страдающих астмой физического напряжения, которую диагностировали при наличии в анамнезе большого числа случаев появления симптомов астмы после физической нагрузки и/или определения индекса бронхоспазма более 15 % при проведении спирографической пробы с дозированным бегом. По ацетиляторному фенотипу больных распределяли на две клинические группы. В первую клиническую группу вошли 27 пациентов, у которых определяли медленный тип ацетилирования. Вторую клиническую группу сформировали 23 школьника, у которых отмечался быстрый тип ацетилирования. Всем детям проводили иммунологическое исследование крови II–III уровней. В результате проведенных исследований установлено, что медленный тип ацетилирования у пациентов с фенотипом астмы физического напряжения увеличивает риск регистрации повышенной концентрации ИЛ-5 в сыворотке крови в отношении представителей второй группы, в частности, показатель относительного риска составляет 2,8 (95 % ДИ 2,2–3,5) при соотношении шансов 6,2 (95 % ДИ 3,2–12,0), что вероятно связано с atopическим воспалительным процессом организма и позволяет персонализировать лечебную тактику у данных пациентов.

Ключевые слова: бронхиальная астма физического напряжения, дети, ацетиляторный фенотип.

Научно-практический журнал «Астма и аллергия», 2015, № 4

У. И. Марусик

канд. мед. наук, ассистент кафедры педиатрии и детских инфекционных болезней

ВУЗ «Буковинский государственный медицинский университет»

Театральная площадь, 2, Черновцы, 58002

e-mail: sunocher@ukr.net

INDICATORS OF IMMUNE PROTECTION IN SCHOOL-AGE
CHILDREN WITH ASTHMA PHYSICAL EXERTION FOR
ALTERNATIVE ACETYLATION STATUS

U. I. Marusyk

Abstract

Conducted a comprehensive survey of 50 school-age children suffering from asthma physical exertion that was diagnosed by a history of the patient information on the appearance of asthma symptoms after physical activity and/or determine the index of bronchospasm more than 15 % during spirometric samples from the dosed run. For acetylation phenotype patients were divided into two clinical groups. The first clinical group included 27 patients who were evaluated slow type of acetylation. The second clinical group formed 23 students, which is marked the fastest type of acetylation. All children conducted immunological blood test II-III levels. As a result of studies found that slow type of acetylation phenotype in patients with asthma physical exertion increased risk registration high concentration of IL-5 serum representatives regarding the second group, particularly, an indicator of the relative risk of 2,8 (95 % CI 2,2–3,5) while the odds ratio 6,2 (95 % CI 3,2–12,0), which is probably associated with atopical inflammation of the body and allows personalized treatment in these patients.

Key words: asthma physical exertion, children, acetylation status.

Theoretical and practical J. «Asthma and Allergy», 2015, 4

U. I. Marusyk

e-mail: sunocher@ukr.net