

УДК 616.248-053.2-07

С.І.Прунчак

ГІПЕРЧУТЛИВІСТЬ ДО НЕБАКТЕРІАЛЬНИХ АЛЕРГЕНІВ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ, ЗАЛЕЖНО ВІД ТИПУ АЦЕТИЛЮВАННЯ

Кафедра педіатрії та дитячих інфекційних хвороб (зав. – проф. О.К.Колоскова)
Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці

Резюме. Проведення комплексного клінічно-імунологічного дослідження показало, що в дітей із швидким ацетиляторним фенотипом порівняно з хворими з повільним типом ацетилювання відзначалися вираженіші ознаки atopічної реактивності, які характеризувалися наявністю діагностично значущих ознак шкірної гіперчутливості до побутових алергенів, вірогідним тригерним впливом інгаляційних пилоквих алергенів

($R=0,7$, $p<0,05$) та вищими показниками ризику тяжкого перебігу астми за умови одночасного підвищення в них вмісту інтерлейкіну-4 (IL-4) та і загального імуноглобуліну-E (IgE): відносний ризик=3,2 [95 %ДІ:2,0-4,9] при відношенні шансів=12,4 [95 %ДІ:6,3-24,6].

Ключові слова: бронхіальна астма, діти, шкірні проби, тип ацетилювання.

Вступ. Комплексна діагностика більшості atopічних захворювань, зокрема, бронхіальної астми (БА), передбачає дослідження шкірної гіперчутливості [2, 5]. За допомогою найрізноманітніших шкірних проб лікар може встановити наявність спровокованої atopічної реактивності, що є генетично детермінованою ознакою [3, 4]. Відомо, що реалізація даної схильності є результатом взаємодії генетичних чинників та чинників навколишнього середовища [1, 6]. Дослідження шкірної гіперчутливості в дітей, хворих на бронхіальну астму з різною активністю N-ацетильтрансферази, що визначає особливості спрямованості метаболічних процесів, представлені в науковій літературі досить суперечливо, що є підставою для подальшого вивчення.

Мета дослідження. Вивчити особливості atopічної реактивності в дітей, хворих на тяжку бронхіальну астму залежно від типу ацетилювання.

Матеріал і методи. В умовах пульмонологічного відділення ОДКЛ № 1 м. Чернівці обстежено 118 дітей, хворих на БА. Всім дітям проведено комплексне клінічно-параклінічне та імунологічне обстеження I-II рівня. Вивчалися показники клітинного, гуморального імунітету, показники ефекторної ланки, зокрема: киснезалежний метаболізм еозинофільних і нейтрофільних гранулоцитів крові, кількість Т-лімфоцитів та їх субпопуляцій, вміст інтерлейкіну-4 (IL-4) та загального IgE в сироватці крові. Усім дітям проводили визначення генетичного маркера – типу ацетилювання за методом Пребстинг-Гаврилова в модифікації Тимофєєвої, а також внутрішньошкірні алергопроби зі стандартними небактеріальними алергенами.

Сформовано дві клінічні групи: до I групи увійшли 68 дітей, хворих на БА з повільним типом ацетилювання, II групу склали 50 пацієнтів із швидким ацетиляторним фенотипом. Хлопчиків у I групі було 79,4 %, а в II групі – 82,0 % ($p>0,05$). Середній вік пацієнтів I групи дорівнював $11,8\pm 0,4$ року, а представників групи порівняння – $11,7\pm 0,4$ року ($p>0,05$). За місцем проживання дітей суттєвої різниці не виявлено, зокре-

ма, частка міських мешканців у I групі становила 52,9 %, а в II – 56,0 % ($p>0,05$). Для виявлення особливостей перебігу тяжкої персистувальної БА в дітей залежно від типу ацетилювання, виходячи із загальної популяції пацієнтів, сформовані III та IV клінічні групи порівняння. III групу склали 33 хворих із тяжким персистувальним перебігом БА та повільним фенотипом ацетилювання. До IV клінічної групи порівняння увійшли 16 пацієнтів, хворих на тяжку персистувальну форму захворювання, проте зі швидким типом ацетилювання. Частина хлопчиків та середній вік пацієнтів у III та IV групах становила відповідно: 72,7 %, $11,1\pm 0,6$ року та 81,2 % ($p>0,05$), $12,4\pm 0,7$ ($p>0,05$) року. За основними клінічними характеристиками групи спостереження зіставимі. Статистична обробка одержаних результатів проводилася на персональному комп'ютері з використанням пакета прикладних програм "Statistica 5.0". З позицій клінічної епідеміології визначали абсолютний (AP) та відносний ризик (BP), а також відношення шансів (BШ). Дослідження виконані з дотриманням положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину і рекомендацій Комітету з біоетики при Президії АМН України.

Результати дослідження та їх обговорення. Аналіз отриманих результатів показав, що в цілому позитивні шкірні проби з побутовими, епідермальними та пилковими алергенами визначалися в I клінічній групі в $97,7\pm 2,2$ % випадків, а в II групі порівняння – у $96,7\pm 3,2$ % спостережень ($p>0,05$). Водночас виявлені певні відмінності за частотою виникнення різко позитивних шкірних реакцій на окремі небактеріальні алергени (табл. 1).

Отримані дані дають можливість вважати, що в дітей зі швидким типом ацетилювання дещо частіше відмічалися різко позитивні шкірні проби з небактеріальними алергенами. Водночас поєднання спадкової схильності до алергічних захворювань (бронхіальна астма, atopічний дерматит, поліноз) із різко вираженою чутливістю до вказаних алергенів виявлялося частіше серед пацієнтів із повільним ацетиляторним фенотипом.

Таблиця 1

Частота різкопозитивних шкірних проб з деякими небактеріальними алергенами в пацієнтів груп порівняння (M±m)

Клінічні групи	Кількість дітей	Частота випадків, %		
		пух, пір'я	домашній пил	шерсть котів та собак
I група	43	34,3±6,2	34,9±6,6	27,0±5,1
II група	24	35,0±6,6	41,6±7,4	45,0±7,5
p _φ		>0,05	>0,05	<0,05

Таблиця 2

Діагностична цінність швидкого ацетиляторного фенотипу стосовно повільних “ацетиляторів” щодо виявлення різко позитивних шкірних проб у дітей груп порівняння

Алерген	Діагностична цінність, %			
	чутливість	специфічність	передбачувана цінність	
			позитивна	негативна
Домашній пил	22,0	75,0	33,0	63,0
Пух та пір'я	55,5	91,0	83,0	71,0
Шерсть котів, собак	50,0	82,0	67,0	69,0

Так, серед представників I клінічної групи у 86,9±7,5 % випадків визначали одночасну наявність обтяженого спадкового алергологічного анамнезу та різкопозитивних шкірних проб з небактеріальними алергенами, а в II групі порівняння такі вказівки траплялись у 64,5±8,2 % спостережень (p<0,05).

Отримані дані дали підстави вважати, що в дітей із швидким типом ацетилювання розвиток atopії переважно визначався чинниками, які мають набутий характер. У дітей із повільним типом ацетилювання в розвитку atopії, напевне, переважали спадкові компоненти. Так, у I клінічній групі частина дітей, що мали вказівки на обтяжений сімейний алергологічний анамнез та одночасно різкопозитивні проби з алергенами домашнього пилу, становила 79,2±9,3 %, а в II групі – лише 27,3±11,2 % випадків (p<0,001). При цьому, в дітей із повільним типом ацетилювання порівняно зі швидкими “ацетиляторами”, відносний ризик спадкової схильності до алергічних захворювань та одночасної наявності шкірної сенсibiliзації до побутових алергенів становив 2,9 [95 %ДІ:1,4-5,8] при відношенні шансів 10,1 [95 %ДІ:2,0-50,0]. При цьому чутливість повільного ацетилювання як тесту такої асоціації становила 86 %, специфічність – 61 %, позитивна передбачувана цінність – 79 % а негативна передбачувана цінність – 73 %.

У дітей із швидким типом ацетилювання по відношенню до повільних “ацетиляторів” відносний ризик розвитку шкірної гіперчутливості негайного типу без урахування спадкової схильності дорівнював 1,7 [95 %ДІ: 0,8-5,9] при відношенні шансів – 2,2 [95 %ДІ: 1,1-6,8]. При цьому швидкий тип ацетилювання як тест розвитку виразної шкірної чутливості до небактеріальних інгаляційних алергенів (а саме, шерсті котів та собак) володів чутливістю 63% та негативною передбачуваною цінністю 73 %. Таким чином, швидкий тип ацетилювання як діагностичний тест по виявлен-

ню atopічної реактивності володів низькою діагностичною цінністю у зв'язку з частими хибно-позитивними та, особливо, хибнонегативними результатами.

Враховуючи отримані результати, проаналізована шкірна гіперчутливість у пацієнтів із тяжким перебігом БА (III та IV групи порівняння). Так, у дітей III клінічної групи різко позитивні шкірні проби траплялися в 68,4 % спостережень, а в представників IV групи – у 62,5 % випадків (p>0,05). Виходячи з отриманих результатів, проведений аналіз частоти виникнення різко позитивних шкірних проб з окремими алергенами у дітей III та IV груп порівняння. Визначено діагностичну цінність ацетиляторного фенотипу в прогнозуванні різко позитивного характеру шкірної відповіді на уведення стандартних побутових та епідермальних алергенів у дітей, хворих на тяжку форму БА (табл. 2).

Таким чином, для дітей, хворих на тяжку форму БА, швидкий ацетиляторний фенотип є діагностично значущим щодо виявлення полівалентної сенсibiliзації до побутових алергенів (домашнього пилу та пуху і пір'я) за рахунок достатньої специфічності тесту.

Показники ризику різко позитивних реакцій на уведення алергенів шерсті котів і собак у хворих зі швидким типом ацетилювання щодо таких у повільних “ацетиляторів” становили: ВР=2,2 [95 %ДІ: 1,1-5,8] при відношенні шансів 4,5 [95 %ДІ: 1,8-9,4]. Відповідні показники ризику для алергенів пуху та пір'я були дещо вищими і складалі: ВР=2,9 [95 %ДІ: 1,3-6,7] і ВШ=12,5 [95 %ДІ: 2,3-18,0], але меншими щодо алергенів домашнього пилу: ВР=0,9 [95 %ДІ: 0,4-1,6] і ВШ=0,8 [95 %ДІ: 0,1-6,6].

Разом з тим у представників IV клінічної групи встановлено вірогідний кореляційний зв'язок між рівнем загального IgE в сироватці та загострень астми в теплу пору року (R=0,7, p<0,05), що є нехарактерним для хворих III групи, де вка-

зані взаємозв'язки дорівнювали ($R=0,3$, $p>0,05$). Можливо, це непрямо вказувало на вірогідно більшу участь як тригерних чинників інгаляційних пилоквих алергенів у формуванні нападів БА в дітей із швидким типом ацетилювання.

Поряд з цим, як у дітей III, так і IV клінічних груп виявлені вірогідні кореляційні зв'язки вмісту IgE в крові та шкірної гіперчутливості до стандартних алергенів, що склали ($R=0,7$, $p<0,05$) та ($R=0,5$, $p<0,05$) відповідно в представників наведених груп порівняння.

При проведенні оцінки середніх показників вмісту IL-4 у сироватці крові відмічено, що вони виявилися вірогідно вищими в пацієнтів зі швидким типом ацетилювання щодо таких у дітей із повільним ацетиляторним фенотипом як в основних групах зіставлення, так і в III та IV клінічних групах. Так, у представників III та IV груп середній вміст IL-4 у сироватці крові становив 14,6 пг/мл та 36,7 пг/мл ($p_u<0,05$) відповідно. Відносний ризик зростання вмісту IL-4 вище за середньогрупові показники в дітей із швидким ацетиляторним фенотипом щодо таких у повільних "ацетиляторів" становив 1,2 [95 % ДІ: 0,8-6,7] при відношенні шансів 2,6 [95 % ДІ: 1,1-8,2].

Так, у пацієнтів III групи показники ризику розвитку тяжкої астми за умови одночасного підвищеного вмісту в сироватці крові IL-4 та загального IgE становили: $VP=0,9$ [95 % ДІ: 0,7-1,2] і $VШ=0,8$ [95 % ДІ: 0,5-1,5]. У пацієнтів IV групи показники ризику набули значно більших значень і дорівнювали: $VP=3,2$ [95 % ДІ: 2,0-4,9] і $VШ=12,4$ [95 % ДІ: 6,3-24,6].

Таким чином, за результатами проведених досліджень відмічено, що в пацієнтів, хворих на тяжку БА, за наявності швидкого типу ацетилювання відзначалися виразніші ознаки atopічної реактивності. Зокрема, швидкий ацетиляторний фенотип є діагностично значущим щодо виявлення полівалентної сенсibiliзації до побутових алергенів (домашнього пилу та пуху і пір'я) за рахунок достатньої специфічності тесту. У даної категорії пацієнтів вірогідно більш значущою є тригерна роль інгаляційних пилоквих алергенів у виникненні нападів астми та збільшені показники вмісту загального IgE та IL-4 сироватки крові, що, у свою чергу, асоціюють зі зростанням ризику розвитку тяжкої астми.

Висновки

1. У дітей, хворих на тяжку форму бронхіальної астми, швидкий ацетиляторний фенотип є діа-

гностично значущим щодо виявлення полівалентної сенсibiliзації до побутових алергенів. Так, показники ризику різко позитивних реакцій на уведення алергенів шерсті котів і собак у дітей із швидким типом ацетилювання стосовно повільних "ацетиляторів" становили: відносний ризик=2,2 [95 % ДІ: 1,1-5,8] при відношенні шансів 4,5 [95 % ДІ: 1,8-9,4].

2. У пацієнтів із швидким типом ацетилювання виявлено наявність вірогідного кореляційного зв'язку рівня загального IgE в сироватці та загострень астми в теплу пору року ($R=0,7$, $p<0,05$), що є нехарактерним для дітей із повільним ацетиляторним фенотипом, де вказані взаємозв'язки дорівнювали ($R=0,3$, $p>0,05$).

3. У дітей із швидким типом ацетилювання показники ризику розвитку тяжкої астми за умови одночасного підвищеного вмісту в сироватці крові IL-4 та загального IgE становили: відносний ризик =3,2 [95 % ДІ: 2,0-4,9] і відношення шансів=12,4 [95 % ДІ: 6,3-24,6].

Перспективи подальших досліджень. Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні генетичних чинників atopічної реактивності в дітей та їх значенні у формуванні тяжкого перебігу бронхіальної астми.

Література

1. Ласиця О.Л. Алергологія дитячого віку: навчальний посібник / О.Л.Ласиця, Т.С.Ласиця, С.М.Недельська. – К.: Книга-плюс, 2004. – 367 с.
2. Пухлик Б.М. Алергологія: навчальний посібник / Б.М.Пухлик. – Вінниця: Нова Книга, 2004. – 228 с.
3. Asthma severity and atopy: how clear is the relationship / W.D.Carroll, W.Lenney, F.Child [et al.] // Archives of Disease in Childhood. – 2006. – № 91. – P. 405-409.
4. Early allergen exposure, skin prick responses, and atopic wheeze at the age of 5 in English children: a cohort study / P.Cullinan, S.J.Macneill, J.M.Harris [et al.] // Thorax. – 2004. – Vol. 59. – P. 855-861.
5. How is difficult asthma managed? / N.J.Roberts, D.S.Robinson [et al.] // Eur. Respir. J. – 2006. – № 28. – P. 968-973.
6. Torrent M. Early-life allergen exposure and atopy, asthma, and wheeze up to 6 years of age / M.Torrent, J.Sunyer, R.Garcia [et al.] // Am. J. of Resp. and Critical Care Med. – 2007. – Vol. 176. – P. 446-453.

ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К НЕБАКТЕРИАЛЬНЫМ АЛЛЕРГЕНАМ У ДЕТЕЙ, БОЛЕЮЩИХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ, В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТИПА АЦЕТИЛИРОВАНИЯ

С.И.Прунчак

Резюме. При проведении комплексного клинико-иммунологического обследования отмечено, что у детей с быстрым по сравнению с медленным ацетиляторным фенотипом были более выраженными признаки atopической реактивности, которые характеризовались наличием диагностически значимых показателей кожной гиперчувствительности к бытовым алергенам, достоверной триггерной ролью ингаляционных пыльцевых алергенов ($R=0,7$,

$p < 0,05$) и более высокими показателями риска тяжелого течения астмы при условии одновременного увеличения у них содержания интерлейкина-4 (IL-4) и общего иммуноглобулина-E (IgE), по сравнению с пациентами с медленным типом ацетилирования: относительный риск=3,2 [95 % ДИ: 2,0-4,9] при соотношении шансов=12,4 [95 %ДИ: 6,3-24,6].

Ключевые слова: бронхиальная астма, дети, кожные пробы, тип ацетилирования.

HYPERSENSITIVITY TO NONBACTERIAL ALLERGENS IN CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA, DEPENDING ON THE TYPE OF ACETYLTATION

S.I.Prunchak

Abstract. Carrying out a complex clinico-immunological research has demonstrated that more marked signs of atopic reactivity were identified in children with a fast acetylating phenotype compared with patients with a slow acetylating phenotype that were characterized by the presence of diagnostically significant signs of skin hypersensitivity to domestic allergens, a reliable trigger impact of inhalation pollen allergens ($R=0,7$, $p < 0,05$) and higher indices of a risk of a severe course of asthma on condition of a simultaneous elevation in them of the content of interleukin-4 (IL-4) and total immunoglobulin-E (Ig-E) a relative risk =3,2 [95 %CI: 2,0-4,9] with the ratio of chances =12,4 [95 %CI: 6,3-24,6].

Key words: children, bronchial asthma, skin tests, type of acetylation.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. Т.В.Сорокман

Buk. Med. Herald. – 2009. – Vol. 13, № 3. – P.73-76

Надійшла до редакції 7.04.2009 року

© С.І.Прунчак, 2009

**Науково-практична конференція
з міжнародною участю**

**“Загальна практика/сімейна медицина:
актуальні питання фармакотерапії”**

**22-23 жовтня 2009 року
м. Вінниця**

Адреса оргкомітету:

Вінницький національний медичний університет МОЗ України
вул. Пирогова, 56
м. Вінниця, 21018
тел. (0432) 67-44-21, 67-16-53