

Т.О. Крючко, д.м.н., професор, О.Я. Ткаченко, к.м.н., Ю.О. Вовк, к.м.н., ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

## Підхід до лікування бронхіальної астми у дітей з обтяженим генетичним анамнезом

Ідентифікація в різних популяціях специфічних генів і факторів середовища, взаємодія яких формує норму реакції людини та адаптацію до мінливого середовища життя, набуває в останні десятиліття дедалі більшої вагомості. Світова генетика вже може розшифрувати геном конкретної людини, але при цьому роль більшості послідовностей нуклеїнових кислот і їх комбінацій залишається нез'ясованою. Більше того, часто генотип може проявитись у фенотипі лише під впливом тих чи інших факторів зовнішнього середовища. Однак подібні генетичні дослідження мають використовуватись окремо для різних популяцій, оскільки окрема когорта має свій характерний геном та індивідуальний набір мутантних алелей. Це стосується і багатьох мультифакторних захворювань, що розвиваються лише за певних несприятливих умов, на які можна впливати. Саме цей напрям практичного застосування здобутків медичної генетики є найбільш перспективним і практично спрямованим.

Бронхіальна астма (БА) являє собою типовий спосіб реалізації різнобічних патогенетичних процесів, активованих факторами зовнішнього середовища при взаємодії з генами-кандидатами atopії. З погляду генетики астма належить до мультифакторних нозологій зі складним типом успадкування, залученням значної кількості генів, що визначає необхідність проведення досліджень у великій вибірці хворих, у тому числі в різних популяціях. З огляду на негативну тенденцію до зростання кількості пацієнтів, які потребують невідкладної допомоги, значний інтерес викликає дослідження молекулярних механізмів розвитку тяжкої астми у дітей. Також діагностично важливими є специфічність та інформативність біологічних маркерів успадкування atopії, частота яких вища, ніж у загальній популяції.

Імунна система відіграє провідну роль у забезпеченні й підтримці гомеостазу організму і формуванні скооперованих реакцій її окремих систем у відповідь на вплив зовнішніх факторів. Більшість результатів, отриманих під час проведення досліджень у галузі молекулярної біології, імунології та фізіології, доводять існування комунікаційної мережі, яка забезпечує міжклітинну взаємодію на тканинному, органному й системному рівнях як основу для функціонування імунної системи. Нормальна робота цитокінової мережі переважно базується на механізмах, які лежать в основі регуляції експресії генів цитокінів. Проте ці механізми недостатньо вивчені, що суттєво ускладнює розуміння закономірностей взаємодії клітин різного типу, окремих систем організму та формування його реакцій.

Здатність регулювати перераховані функції зумовлена взаємодією цитокінів із комплементарними рецепторами на поверхні клітин та передачею сигналу через елементи внутрішньоклітинної трансдукції в ядро, де експресуються відповідні гени і, як результат, синтезуються білки, що регулюють перелічені процеси.

Вплив цитокінів на клітину-мішень опосередковується високоспецифічними високоафінними мембранними рецепторами, що являють собою трансмембранні глікопротеїди, у яких зовнішньоклітинна частина відповідальна за зв'язування цитокінів. Система Toll-подібного рецептора (TLR) включає ліганди TLR, самі рецептори (гени, які кодують TLR, мРНК, білок), молекули, що здійснюють трансдукцію сигналу, – адапторні білки, а також ефекторні молекули, які виробляються в результаті активації TLR і опосередковують їх подальші ефекти. Існує гіпотеза, що дефекти в системі TLR4 – порушення розпізнавання лігандів, експресії TLR, трансдукції сигналу, вироблення ефекторних молекул, а також поліморфізм генів TLR – можуть спричиняти розвиток тяжких захворювань, у тому числі алергопатологій.

Не випадково з БА, яка вийшла на перше місце в структурі захворюваності,

сьогодні пов'язують пріоритетний напрям для вивчення молекулярних механізмів функціонування TLR-рецепторів, оскільки епітеліальні клітин респіраторного тракту забезпечують первинний захист дихальних шляхів від запальних антигенів за рахунок активації TLR.

### Власний досвід

В умовах педіатричного відділення № 2 обласної дитячої клінічної лікарні та алергологічного кабінету обласної дитячої поліклініки м. Полтави нами було проведено дослідження фенотипових особливостей формування БА у дітей віком 6-10 років з генетично-детермінованим поліморфізмом гена Toll-подібного рецептора 4, хворих на БА, у період ремісії, які становили основну групу дослідження. Отримані результати порівнювали з даними контрольної групи, яка включала 30 практично здорових осіб, співставних за віком і статтю.

Було обстежено 53 дитини з БА віком 6-10 років. Контрольну групу становили 95 практично здорових осіб із бази генетичних зразків НДІ генетичних та імунних основ розвитку патологій та фармакогенетики ВДНЗУ «УМСА». Поліморфізм TLR4 (Asp299Gly) визначали за допомогою методу полімеразної ланцюгової реакції із застосуванням олігонуклеотидних праймерів.

Під час аналізу власних результатів проведеного молекулярно-генетичного обстеження (табл. 1) нами виявлено

Ген Toll-подібного рецептора 4	Група контролю, n=95		Діти, хворі на БА, n=53		p
	Asp299Asp Asp299Gly Gly299Gly	96,9% (92) 2,1% (2) 1,05% (1)	86,79% (46) 11,32% (6)* 1,8 (1)*		
Частота генотипів					0,0385*
Частота алелей	299Asp 299Gly	97,89% (186) 2,11% (4)	92,45% (98) 7,54% (8)*		0,049**

\* рівень значимості, отриманий точним тестом Фішера;  
\*\* рівень значимості, отриманий тестом  $\chi^2$ .

достовірно вищу поширеність мутантного гетерозиготного Asp299Gly (11,32%) і гомозиготного Gly299Gly (1,8%) генотипів серед хворих на atopічну БА проти відповідних даних популяційного контролю Asp299Gly (2,1%), Gly299Gly (1,05%). Крім того, встановлено достовірно вищу поширеність мутантного алеля Gly серед дітей з atopічною БА (7,54%) порівняно зі здоровими особами (2,11%; p=0,049).

Виявлено, що наявність у генотипі дітей мутантного алеля 299Gly підвищує ризик дебюту atopічного маршу на першому році життя, доказом чого стала асоціація поліморфізму з алергічним діатезом, дисбіозом кишечнику на першому місяці життя (p<0,05) з поступовою трансформацією в atopічний дерматит та еволюцією респіраторних проявів алергії (персистуючий алергічний риніт, atopічна БА) (табл. 2). Дисбіоз кишечнику необхідно розглядати як одну з провідних ланок реалізації спадкової

атопії в захворювання на тлі фізіологічної незрілості образ-розпізнавальних рецепторів у новонароджених із несприятливим перебігом ante- й інтранатального періодів, за негативного медикаментозного впливу в ранньому неонатальному віці чи нерационального вигодовування. Як наслідок, активується патогенна флора, що сприяє становленню алергопатології та доводить першочергове значення дисбалансу функціонування компонентів природженого імунітету в ранній реалізації atopії.

Маніфестацію бронхообструктивного синдрому на тлі вже існуючої шкірної форми алергії у дітей із генетичним поліморфізмом необхідно розглядати як наступну сходинку atopічного континууму. Зокрема, в осіб із діагностованою мутацією спостерігалися ранній дебют захворювання до 3-річного віку (p<0,001), формування персистуючого середньотяжкого перебігу atopічної БА (p<0,001), недостатній контроль над симптомами захворювання (p<0,001), на відміну від осіб із нормальним генотипом, для яких характерним був легкий контрольований перебіг захворювання (p<0,001), а також реалізація хвороби в старшому віці (p<0,001). Наведена група факторів дозволяє розглядати їх як ранні прояви генетично-детермінованої алергопатології, що ініціює формування atopічного процесу з поступовою маніфестацією БА, тенденцією до прогресування запального процесу й ознаками ремодельовання у бронхолегеневій системі.



Т.О. Крючко

Поглиблене клініко-генеалогічне обстеження виявило підвищену частоту алергопатології в родині хворих дітей із мутантним генотипом (p<0,005). У сім'ях пробандів з БА найбільший відсоток хворих становили родичі I ступеня спорідненості – матері (41,42%) і батька (32,8%). Період перших клінічних проявів є критичним, оскільки несприятливий спадковий фон може реалізуватися під впливом факторів зовнішнього середовища патологічним фенотипом, а перші прояви цих нозологій у грудному віці необхідно розглядати як початок atopічного континууму. Тому формування групи ризику з урахуванням спадкового й алергологічного анамнезу створює основу для поглибленого генетичного обстеження, обґрунтовує необхідність своєчасної постановки діагнозу та доцільність застосування ступеневого підходу до лікування БА на початкових етапах запального процесу в бронхолегеневій системі.

### Загальні принципи лікування БА у дітей

Чинне керівництво «Глобальна ініціатива з бронхіальної астми» (GINA) і Британська настанова (British Guideline on the Management of Asthma) становлять основу базисної терапії БА і пропонують варіанти ефективного контролю над симптомами захворювання. Рекомендації, постульовані повторними редакціями GINA, сконцентровані навколо розширення профілактичних і терапевтичних можливостей.

У випадках виникнення характерної симптоматики захворювання ефективним є лікування, що ґрунтується на рекомендаціях GINA, доповнених персоналізованою терапією з урахуванням клініко-патогенетичних варіантів астми. Вибір лікування залежить від серйозності й частоти симптомів. Відповідь на терапію одразу складно оцінити, оскільки покращення симптомів або функції легенів може бути пов'язане зі спонтанною ремісією. Якщо неясно, чи є покращення

Таблиця 2. Аналіз асоціації генотипів з особливостями клінічних проявів atopічної БА у дітей, n (%)

Клінічні прояви atopічної БА	Частота хвороби		$\chi^2$ ВШ (ДІ)	p*
	Asp/Gly, Gly/Gly, n=7	Asp/Asp, n=46		
Дисбактеріоз на першому році життя	5 (71,43%)	10 (21,7%)	5,14; ВШ=9,0 (1,7-48,7)	<0,001*
Алергічний діатез на першому році життя	6 (85,7%)	17 (36,9%)	4,06; ВШ=10,2 (1,27-103,7)	<0,05*
Персистуючий алергічний риніт	7 (100%)	21 (45,7%)	5,1; ВШ=0,027 (0,002-0,75)	<0,001*
Атопічний дерматит	5 (71,43%)	4 (8,7%)	12,8; ВШ=26,25 (3,7-179)	<0,001*
Дебют БА до 3 років	5 (71,44%)	3 (6,52%)	15,2; ВШ=35,8 (4,9-276,19)	<0,001*
Нестійка ремісія	6 (85,7%)	11 (23,9%)	8,0; ВШ=19,1 (2,34-200)	<0,001*
Персистуюча БА III ст.	6 (85,7%)	13 (28,26%)	6,4; ВШ=15,23 (1,8-157)	<0,001*

Примітка: ВШ – відношення шансів, ДІ – довірчий інтервал.  
\* рівень значимості, отриманий тестом  $\chi^2$ .

