

На правах рукописи

ФЕДОРОВА
Ольга Сергеевна

**КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ
ЭФФЕКТИВНОСТИ ПЕРВИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ
БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ В ГРУППЕ ДЕТЕЙ,
БОЛЬНЫХ АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ**

14.00.09 – педиатрия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

ТОМСК-2005

Работа выполнена в ГОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Росздрава и в ГУ НИИ медицинской генетики ТНЦ СО РАМН

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Огородова Людмила Михайловна

Научный консультант:

кандидат биологических наук

Фрейдин Максим Борисович

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор

Матковская Тамара Васильевна

доктор медицинских наук, профессор

Назаренко Людмила Павловна

Ведущая организация ГОУ ВПО Новосибирская государственная медицинская академия Росздрава

Защита состоится «_____» _____ 2005 г. в _____ ч. на заседании диссертационного совета Д 208.096.02 Сибирского государственного медицинского университета по адресу: 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

С диссертацией можно ознакомиться в научно-медицинской библиотеке Сибирского государственного медицинского университета по адресу: 634050, г. Томск, пр. Ленина, 107

Автореферат разослан «_____» _____ 2005 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета

Тюкалова Л.И.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность. В последнее десятилетие в связи с неуклонным ростом заболеваемости, высокой инвалидизацией и причиняемым экономическим ущербом по причине бронхиальной астмы (БА) в детском возрасте остается актуальным изучение вопросов первичной профилактики данной патологии [Prevention of Allergy and Asthma, 1999]. Результаты многоцентровых программ, посвященных оценке эффективности мер по развитию толерантности, элиминационных мероприятий и специфической иммунотерапии, оказались противоречивыми, что вызвало необходимость разработки принципиально новой стратегии [Custovic A., 2002].

Направление ранней фармакотерапии в настоящее время является приоритетным в первичной профилактике БА [Longueville M., 2000]. Механизм превентивного эффекта связан с предупреждением манифестации заболевания посредством блокирования гиперреактивности дыхательных путей и каскада атопического воспаления. Многоцентровое проспективное исследование Early Treatment of the Atopic Child (ETAC) предоставило уникальные данные об эффективности фармакопрофилактики БА препаратом цетиризин у больных атопическим дерматитом (АД) с бытовой и пылевой сенсibiliзацией.

Учитывая перспективность и практическую значимость подобных исследований становится актуальной разработка новых способов профилактической фармакотерапии. Однако специфика метода диктует обоснованность его назначения, то есть формирование групп высокого риска развития БА для последующей реализации превентивных мероприятий. С достижением этой задачи тесно связано понятие о факторах риска заболевания.

Поскольку БА является мультифакториальным заболеванием, ее этиология суммируется из взаимовлияния множества средовых и генетических факторов [Cookson W.O.C.M., 2000; Edfors-Lubs M., 1997]. Потенциальные факторы риска БА включают значительное количество клинико-анамнестических сведений, вклад которых в развитие заболевания обсуждается. Попытка систематизации указанных факторов привела к созданию в 2001 г. критериев оценки индивидуального риска развития БА зарубежными авторами Silverman M. и Martinez F. Однако прогностическая ценность данных шкал - предикторов для больных АД в российской клинической практике не изучена.

Важным фактором риска БА является атопия, в большинстве случаев ранним клиническим проявлением которой является АД. Риск реализации БА у детей с АД в первые 3–4 года жизни составляет 20-30% и возрастает при сочетании с дополнительными факторами [Warner J.O., 2001]. В связи с этим наиболее оправдан поиск биологических предикторов БА у детей, страдающих АД, т.к. они представляют собой группу риска по развитию данного заболевания.

Ключевыми участниками воспаления при БА являются провоспалительные цитокины, основная функция которых – обеспечение межклеточной кооперации в иммунном ответе [Медуницын Н.В., 1999]. Особое место в патогенезе БА отводится провоспалительным цитокинам IL-4 и IL-5, т.к. они являются инициаторами каскада реакций, приводящих к выбросу медиаторов и миграции эффекторных клеток в очаг атопического воспаления. Биологические эффекты IL-4 связаны с регуляцией синтеза IgE [Corrigan C.J., 1997]. Гиперпродукция IL-5 при БА ассоциирована с антигениндуцированным эозинофильным воспалением в респираторном тракте [Hamelmann E., 1999].

Значительный интерес вызывает изучение молекулярно-генетических основ предрасположенности к повышенной продукции данных цитокинов, а также ассоциации обнаруженных генетических предикторов с развитием БА.

Основные функции IL-4 реализуются посредством его рецептора на клетках-мишенях (нейтрофилах, макрофагах, Т- и В-лимфоцитах). Ген α -цепи рецептора IL-4 (*IL4RA*) локализован на участке 16p12.1-11.2 [Kishimoto T., 1994]; популяционные исследования позволили установить ассоциацию ряда его полиморфизмов с атопической патологией и БА. Несколькими авторами подтверждена предиктивная значимость полиморфизма 551Q/R гена *IL4RA* в формировании астмы [Oiso N., 2000; Hershey G.K., 1997].

Ген *IL5* расположен на участке 5q31.1 в тандемном кластере генов медиаторов аллергического ответа [Campbell H.D et al., 1987; Tanabe T. et al., 1987]. При генотипировании пациентов с семейной эозинофилией в промоторной области данного гена обнаружен полиморфизм -703C/T [Rioux Y.D et al., 1987]. В совместном исследовании НИИ медицинской генетики ТНЦ СО РАМН и Сибирского государственного медицинского университета установлена связь между полиморфизмами -703C/T гена *IL5*, 551Q/R гена *IL4RA* и БА [Пузырев В.П., Фрейдин М.Б., 2001].

Таким образом, изучение роли клинико-анамнестических и биологических факторов прогноза БА представляет определенную ценность, т.к. дает дополнительную информацию о риске развития заболевания. Положительные результаты поисков предикторов БА позволят более обоснованно формировать группы риска, что является очень важным при использовании превентивной фармакотерапии в целях первичной профилактики данной патологии.

Цель исследования. Установить значение клинико-анамнестических и генетических факторов риска БА для первичной профилактики заболевания в группе детей, больных АД.

Задачи:

1. Изучить обоснованность (практическое значение) шкал-предикторов БА, предложенных Martinez F. (2001), Silverman M. (2001), для больных АД.
2. Оценить роль полиморфизмов -703С/Т гена *IL5* и 551Q/R гена *IL4RA* в подверженности к БА у детей, больных АД.
3. Сопоставить вклад генетических и внешнесредовых компонент в реализацию БА в группе детей, больных АД.
4. Провести первичную профилактику БА препаратом цетиризин и оценить ее эффективность у больных АД в зависимости от выявленных клинико-генетических факторов риска.

Научная новизна. Впервые в российской клинической практике изучена обоснованность применения шкал-предикторов развития БА, предложенных Martinez F. (2001), Silverman M. (2001); установлено, что данные шкалы являются высокочувствительными и высокоспецифичными в оценке прогноза БА у больных АД.

Получены дополнительные доказательства повышенного содержания эозинофилов в назальном секрете больных АД как прогностического критерия для БА.

Впервые установлена ассоциация аллеля -703С полиморфизма -703С/Т гена *IL5* с подверженностью к БА у детей, страдающих АД. Сочетание генотипов -703СС / 551RR связано с высоким риском развития БА у детей с АД.

Полиморфизм 551Q/R гена *IL4RA* ассоциирован с формированием atopической патологии (АД, БА в сочетании с АД) в детском возрасте.

Расширены представления об эффективности использования превентивной фармакотерапии препаратом цетиризин БА у больных АД. Получены новые данные о том, что у пациентов с положительными результатами тестирования по критериям Martinez и Silverman эффективность первичной профилактики БА выше. Впервые выявлено, что носительство аллеля -703Т полиморфизма -703С/Т гена *IL5* сопряжено с низкой эффективностью мероприятий превентивной фармакотерапии.

Практическая значимость работы. Оценка степени риска развития БА у больных АД с помощью критериев Martinez F. и Silverman M., а также выявление генетических предикторов данной патологии могут быть рекомендованы для использования в широкой клинической практике. Выявление дополнительных биологических маркеров у детей, больных АД, необходимо для обоснованного формирования групп риска и реализации мероприятий превентивной фармакотерапии. Внедрение программ первичной профилактики БА у детей с АД и прогнозирование ее течения повысит качество оказания профилактической помощи детскому населению и позволит решить ряд социально-экономических проблем, связанных с «атопическим маршем».

Внедрение полученных результатов. Полученные результаты используются в работе областного детского центра клинической иммунологии и аллергологии (Областная детская больница, г.Томск), а также в учреждениях практического здравоохранения г. Сургута и г. Тюмени. Новые научные данные, полученные при выполнении исследования, используются в программах учебного процесса для студентов лечебно-профилактического, педиатрического и медико-биологического факультетов на кафедре факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета СибГМУ.

Апробация. Материалы исследования доложены и обсуждены на ежегодных конгрессах молодых ученых и специалистов «Науки о человеке» (Томск, 2003, 2004, 2005 г.г.), на межрегиональных научно-практических конференциях молодых ученых-педиатров «Здоровье детей – наше будущее» (Томск, 2003, 2004 г.г.), XII Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2005 г.), на проблемной комиссии по педиатрии, на заседаниях кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета СибГМУ (Томск, 2003, 2004, 2005 г.г.). Результаты исследования получили высокую оценку и заняли призовые места в рамках конкурсов научных работ молодых ученых XII Российского национального конгресса «Человек и лекарство» (Москва, 2005 г.) и конгресса молодых ученых и специалистов «Науки о человеке» (Томск, 2005 г.). Опубликовано 20 печатных работ, 13 из которых посвящены основным разделам диссертации, в том числе 3 журнальные статьи в центральной печати.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 178 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания клинических групп и методов исследования, характеристики обследованных больных, результатов собственных наблюдений, заключения, выводов и практических рекомендаций. Работа включает 39 таблиц и 16 рисунков. Список литературы содержит 187 источников, из них 139 зарубежных.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Клинико-anamнестические факторы риска бронхиальной астмы, в том числе шкалы, предложенные Martinez F. (2001) и Silverman M. (2001), являются высокоинформативными критериями в оценке прогноза заболевания у больных atopическим дерматитом.
2. Полиморфизм -703C/T гена *IL5* ассоциирован с высоким риском развития бронхиальной астмы у больных atopическим дерматитом. Полиморфизм 551Q/R гена *IL4RA* связан с формированием atopической патологии в детском возрасте (atopический дерматит, бронхиальная астма в сочетании с atopическим дерматитом).
3. Проведение превентивной фармакотерапии бронхиальной астмы пациентам с atopическим дерматитом является эффективным мероприятием первичной профилактики заболевания. При формировании групп риска для назначения фармакопрофилактики обосновано

использование клинико-anamnestических и генетических предикторов заболевания.

КЛИНИЧЕСКИЕ ГРУППЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена в 2002 – 2005 г.г. на базе областного детского центра клинической иммунологии и аллергологии (Областная детская больница, г. Томск, главный врач – Сальников В.А.) и ГУ НИИ медицинской генетики ТНЦ СО РАМН (директор – академик РАМН, д.м.н., профессор Пузырев В.П.) и состояла из одномоментного и проспективного исследований. Под наблюдением находился 331 ребенок в возрасте от 1 года до 16 лет.

- Группа 1 (одномоментного наблюдения): больные АД старшего возраста (n=23, средний возраст $9,4 \pm 0,28$ лет);
- группа 2 (проспективного наблюдения): больные АД в возрасте 1-3 лет. Рандомизированным образом данная выборка разделена на 2 подгруппы:
 - группа 2А: пациенты, получавшие превентивную фармакотерапию (n=43, средний возраст $2,3 \pm 0,25$ лет);
 - группа 2Б: пациенты, не получавшие превентивную фармакотерапию (n=44, средний возраст $2,26 \pm 0,45$ лет);
- группа 3 (одномоментного наблюдения): больные с сочетанной патологией - АД и БА (n=71, средний возраст $9,9 \pm 0,5$ лет);
- группа 4: контрольная выборка (n=150, средний возраст $7,61 \pm 1,23$ лет).

Для диагностики АД использовались критерии, представленные в национальной программе по лечению данного заболевания, 2000 г. Диагноз БА выставлялся в процессе клинико-функционального обследования пациентов в соответствии с критериями, изложенными в документах «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика», 1997 г. и «Бронхиальная астма у детей: диагностика, лечение и профилактика», 2004 г.

Для выяснения диагностической специфичности и диагностической чувствительности шкал предикторов развития БА Silverman (2001 г.) и Martinez (2001 г.), а также для оценки их практической значимости проводилось клинико-anamnestическое тестирование всех испытуемых по предложенным критериям. Данные критерии разработаны зарубежными авторами, адаптация их к российской клинической практике для больных АД не проведена.

В процессе аллергологического исследования применялись стандартные наборы аллергенов производственного объединения “Биомед” им. И.И. Мечникова и "Immunoteach", Испания. Определение уровня общего IgE в сыворотке крови проводили с помощью твердофазного иммуноферментного анализа («Вектор-BEST», Новосибирск).

Цитологическое исследование включало подсчет эозинофилов в назальном секрете по методу Л.А. Матвеевой (1993 г.).

Определение функции внешнего дыхания выполняли по стандартной методике (анализ кривой поток-объем, показатели спирометрии) на аппарате Master Lab Pro («Эрих Йегер», Германия). Степень реактивности дыхательных путей оценивали с помощью провокационного теста с метахолином посредством использования аппарата Master Lab Pro и APS pro небулайзера («Эрих Йегер», Германия).

Молекулярно-генетический метод анализа включал исследование полиморфизмов -703C/T гена *IL5* и 551Q/R гена *IL4RA*. Для этого использовали образцы тотальной ДНК, выделенной из цельной венозной крови по стандартной неэнзиматической методике. Типирование полиморфизмов осуществляли с помощью рестрикционного анализа ПЦР-продуктов.

Клинико-фармакологическое исследование проводилось среди пациентов группы 2 и предполагало использование препарата цетиризин в режиме непрерывной превентивной фармакотерапии БА (Зиртек®; ЮСБ Фарма, Бельгия).

Проспективное наблюдение за больными групп 2А и 2Б длилось в течение 24 месяцев до достижения детьми возраста 3–4 лет; пациенты посещали исследователя ежеквартально. Первые 12 мес. исследования составили фармакотерапевтическую фазу исследования, в процессе которой пациентам группы 2А назначался цетиризин в дозе 0,25 мг/кг в сутки ежедневно; больные группы 2Б первичную профилактику БА не получали. Далее в течение 12 месяцев следовала фаза посттерапевтического наблюдения.

Статистическая обработка полученных данных проведена при помощи пакета программ «STATISTICA for Windows 6.0». При оценке различий между качественными характеристиками групп использовали критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йетса на непрерывность. Сравнение количественных показателей проводили посредством критерия Манна-Уитни для независимых выборок. Статистическая значимость различий категориальных данных зависимых

выборки оценивалась с помощью критерия χ^2 Мак-Немара. Для расчета частоты аллелей в выборках использовали метод статистического анализа природных популяций. Сравнение изучаемых групп по распространенности генотипов и частоте аллелей проводили с помощью двустороннего точного теста Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

С целью изучения вклада некоторых клинико-anamнестических и генетических факторов риска в формирование БА и атопии проведено сравнение их распространенности у пациентов групп одномоментного наблюдения; предиктивное значение указанных факторов, а также влияние превентивной фармакотерапии на их реализацию оценивалось в группах проспективного наблюдения.

Предиктивное значение клинико-anamнестических факторов риска в формировании бронхиальной астмы у детей с atopическим дерматитом

В ходе анализа anамнестических данных была подтверждена роль наследственного atopического anамнеза как существенного фактора риска развития атопии и БА (табл. 1).

Таблица 1

Клинико-anamнестические факторы риска БА у больных групп 1, 3, 4

Группы	1 (АД), %	3 (АД и БА), %	4 (контроль), %
Факторы риска			
Атопия по линии матери	17,4*	40,8**	2,0
Атопия у родственников первой линии родства	56,5*	54,9*	9,3
Патология беременности	43,5*	47,9*	22,7
Курение матери во время беременности	30,4	42,3*	21,3
Патология родов	26,1	21,1	17,3
Недоношенность	4,3	7,0	3,3
Пассивное курение на 1 году жизни	30,4	35,2	16,0
ОРВИ на 1 году жизни > 3 раз	21,7	81,7**	14,0
Искусственное вскармливание	56,5	77,5*	38,0
Дебют АД в первые 6 мес. жизни	12,1	71,8**	-

* - $p < 0,05$ в сравнении с группой 4 (критерий χ^2 Пирсона)

** - $p < 0,05$ в сравнении с группой 1 (критерий χ^2 Пирсона)

Отягощенность семейного аллергоанамнеза отмечалась у большего числа пациентов групп 1 и 3 в отличие от детей группы контроля; при этом наличие atopической патологии по линии матери в большей степени было характерно для детей, страдающих БА и АД (OR 3,48; $p < 0,05$). Катамнестическое наблюдение также подтвердило вклад позитивного наследственного аллергоанамнеза в подверженность к развитию БА. Среди пациентов группы 2Б, у которых в процессе исследования сформировалась БА, насчитывалось в 5,3 раза больше представителей из семей, где уже имелись больные астмой, чем среди детей с изолированным АД ($p < 0,05$).

Курение матери во время беременности достоверно чаще встречалось в анамнестических сведениях детей группы 3 (42,3%) и фигурировало как фактор риска развития БА (OR 2,7; $p < 0,05$). Дети с данным фактором риска в анамнезе имели более ранние сроки дебюта БОС в сравнении со средним показателем в группе больных с АД и БА ($1,2 \pm 0,3$ лет и $1,9 \pm 0,2$ лет соответственно, $p < 0,05$).

Предиктивная значимость в развитии астмы выявлена в отношении рецидивирующих респираторных инфекций нижних дыхательных путей на первом году жизни ребенка. Число детей в группе 3, перенесших ОРВИ три и более раз в указанный период составило 81,7%, что многократно превышало данные показатели не только у здоровых лиц, но и в группе детей с АД (OR 16,06; $p < 0,05$).

Недостаточная продолжительность грудного вскармливания отмечалась у большинства детей с atopической патологией: 77,5% больных группы 3 получали искусственное вскармливание на первом году жизни, что достоверно отличалось от такового показателя в группе контроля (OR 5,61; $p < 0,05$). При этом имелись значительные различия в параметрах средней продолжительности естественного вскармливания: $3,5 \pm 0,15$ мес. - среди детей группы 3 и $7,3 \pm 0,98$ мес. - среди детей группы контроля ($p < 0,05$).

Полученные данные свидетельствуют, что весомый вклад в формирование предрасположенности к БА имеет раннее становление atopической конституции. В среднем дебют atopического синдрома в группе 3 приходился на возраст $0,2 \pm 0,1$ лет, а в группе 1 - на возраст $1,6 \pm 0,4$ лет ($p < 0,05$). В то же время развитие АД в первые 6 месяцев жизни с большей

частотой отмечалось у больных сочетанной патологией, чем у детей с изолированным атопическим поражением кожи (OR 12,1; $p < 0,05$).

Установлено прогностическое значение повышенного содержания эозинофилов в назальном секрете в отношении развития БА у больных АД. Максимальный показатель регистрировался в группе больных АД и БА и составил $6,0 \pm 1,4\%$, что статистически отличалось от такового у больных группы контроля ($0,8 \pm 0,1\%$; $p < 0,05$). В группе детей с изолированным АД средний уровень эозинофилов был выше показателя контрольной группы, в том числе за счет наличия пациентов с коморбидной аллергопатологией ($3,6 \pm 1,3$). Средний показатель у больных группы 1, имевших наряду с АД и аллергический ринит ($n=3$), приближался к значению при БА ($5,8 \pm 1,3\%$). Это указывает на специфичное участие эозинофилов в атопическом воспалении верхних и нижних отделов дыхательных путей.

Проспективное исследование в группе 2Б показало, что содержание эозинофилов в назальном секрете пациентов, не заболевших БА за период наблюдения, было наименьшим ($2,8 \pm 0,8\%$) и отличалось от данного показателя у больных группы 3 ($6,0 \pm 1,4\%$; $p < 0,05$). В то же время у детей, у которых сформировалась БА, задолго до клинической манифестации болезни отмечалось повышенное содержание эозинофилов в назальном секрете ($4,8 \pm 1,2\%$).

Результаты изучения практической значимости шкал ранних предикторов БА, предложенных Martinez и Silverman, у детей с АД подтвердили их высокую диагностическую чувствительность (табл. 2).

Таблица 2

Прогностические значения критериев Martinez и Silverman по результатам тестирования больных групп 1 и 3

Показатели	Шкала Martinez	Шкала Silverman
Диагностическая чувствительность	0,972	0,958
Диагностическая специфичность	0,435	0,913
Прогностическая ценность положительного результата теста	0,841	0,971
Прогностическая ценность отрицательного результата теста	0,166	0,125
Отношение правдоподобия	1,720	11,011

Диагностическая специфичность критериев Silverman была вдвое выше, что связано с меньшим числом ложноположительных результатов тестирования по шкале Silverman среди больных изолированным АД в сравнении с результатами тестирования по критериям Martinez. Диагностическая значимость теста (отношение правдоподобия) выражалась в более высоких показателях при тестировании по шкале Silverman.

Проспективное наблюдение подтвердило эти результаты: большая часть пациентов группы 2Б, у которых за период программы сформировалась БА, на момент включения обладала высоким уровнем риска заболевания по критериям Martinez и Silverman. На основании полученных данных установлено, что диагностическая чувствительность критериев Martinez и Silverman в рамках 24 мес. наблюдения оставалась достаточно высокой и составила 0,917 и 0,833 соответственно. Диагностическая специфичность, как и в случае использования критериев у больных групп одномоментного наблюдения, была ниже у шкалы предикторов Martinez (0,875 против 0,594). Показатели диагностической значимости были достаточно высокими для шкал Silverman и Martinez (6,664 и 2,259 соответственно).

Предиктивное значение генетических факторов риска формирования бронхиальной астмы у детей с атопическим дерматитом

Анализ популяционной распространенности полиморфизмов -703С/Т гена *IL5* и 551Q/R гена *IL4RA* проводили в контрольной группе (n=150). Распределение генотипов по этим генным маркерам у здоровых лиц в исследованной популяции соответствовало ожидаемому при равновесии Харди-Вайнберга.

Для изучения вклада полиморфизма -703С/Т гена *IL5* в формирование атопии и БА оценивали распределение генотипов в группах одномоментного наблюдения: у больных изолированным АД, у пациентов с БА и АД и в контрольной выборке (табл. 3).

Таблица 3

Распределение генотипов и частоты аллелей в группах 1, 3, 4 по маркеру -703С/Т гена *IL5*

Группы	Показатели	Генотип (n)			Аллель (доли)	
		СС	СТ	ТТ	С	Т

Группа 1 (АД) (n=23)	4 (17,4%)	9 (39,1%)	10 (43,5%)	0,370	0,630
Группа 3 (БА и АД) (n=68)	19* (27,9%)	25* (36,8%)	24* (35,3%)	0,463**	0,537**
Группа 4 (Контроль) (n=147)	21 (14,3%)	56 (38,1%)	70 (47,6%)	0,333	0,667

* - $p < 0,05$ в сравнении с группой 4 (точный тест Фишера)

** - $p < 0,05$ в сравнении с группой 4 (критерий χ^2 Пирсона)

Обнаружено преобладание гомозигот -703СС у больных АД и БА в сравнении с контролем ($p=0,024$). Различий в распространенности генотипов между контрольной группой и пациентами с АД не получено.

Анализ частот встречаемости аллелей в изучаемых группах позволил выявить преобладание носителей аллеля -703С среди пациентов, страдающих БА и АД, в сравнении с контрольной группой (OR=1,73; $p=0,01$). Частоты аллелей в выборке больных АД не отличались от таковых у здоровых лиц.

В процессе исследования установлена связь полиморфизма 551Q/R гена *IL4RA* с атопией, поскольку распределение генотипов в группах больных АД и больных сочетанной патологией было схожим и статистически значимо отличалось от такового у детей группы контроля (табл. 4).

Таблица 4

Распределение генотипов и частоты аллелей в группах 1, 3, 4 по маркеру 551Q/R гена *IL4RA*

Показатели Группы	Генотип (n)			Аллель (доли)	
	QQ	QR	RR	Q	R
Группа 1 (АД) (n=23)	14* (60,9%)	5* (21,7%)	4* (17,4%)	0,717	0,283
Группа 3 (БА и АД) (n=67)	42* (62,7%)	16* (23,9%)	9* (13,4%)	0,746	0,254
Группа 1 и 3 (АД, БА и АД) (n=90)	56* (62,2%)	21* (23,3%)	13* (14,5%)	0,739**	0,261**
Группа 4 (Контроль) (n=142)	96 (67,6%)	41 (28,9%)	5 (3,5%)	0,820	0,180

* - $p < 0,05$ в сравнении с группой 4 (точный тест Фишера)

** - $p < 0,05$ в сравнении с группой 4 (критерий χ^2 Пирсона)

Среди больных групп 1 и 3 было относительно больше обладателей генотипа 551RR ($p < 0,05$). Статистические различия по частотам встречаемости

аллелей получены и при сравнении объединенной группы больных атопической патологией (группы 1 и 3) с контрольной группой. Выявлена рискованная значимость аллеля 551R для формирования атопической патологии (OR=1,61; p=0,04).

Обнаружено значительное различие в частотах сочетаний генотипов -703CC / 551RR у больных с БА и АД и в контрольной группе (OR=3,15; p=0,015; табл. 5).

Таблица 5

Распределение частоты сочетаний генотипов по исследуемым полиморфизмам в группах 1, 3, 4

Генотипы	Группы 1 (АД) (n=23), %	3 (АД и БА) (n=67), %	4 (Контроль) (n=141), %
-703CC / 551QQ	4,3	4,5	-
-703CC / 551QR	8,7	4,5	7,1
-703CC / 551RR	8,7	19,4*	7,1
-703CT / 551QQ	-	6,0	2,1
-703CT / 551QR	13,0	10,4	9,9
-703CT / 551RR	26,1	19,4	25,5
-703TT / 551QQ	8,7	3,0	0,7
-703TT / 551QR	4,3	9,0	12,1
-703TT / 551RR	26,1	23,8	35,5

* - p<0,05 в сравнении с группой 4 (критерий χ^2 Пирсона)

Эффективность превентивной фармакотерапии бронхиальной астмы у больных атопическим дерматитом

В настоящем исследовании рассмотрена еще одна важная проблема, касающаяся проведения превентивной фармакотерапии БА препаратом цетиризин и оценки ее эффективности у больных АД.

Основным объектом мониторинга в исследовании являлась эволюция бронхообструктивного синдрома (БОС). При включении в исследование около половины представителей групп 2А и 2Б имели в анамнезе указания на эпизоды БОС. Средний возраст дебюта БОС приходился на $1,3 \pm 0,5$ и $1,9 \pm 0,8$ лет соответственно.

В группе 2Б количество детей с приступами бронхообструкции в анамнезе за первые 12 мес. наблюдения существенно увеличилось (с 47,7% до 59,1%; p<0,05) и оставалось стабильным на протяжении второй фазы исследования. Численность больных с однократным эпизодом БОС в данной

группе сокращалась в динамике, в то время как ежеквартально возрастал удельный вес пациентов с повторами бронхообструкции.

Число детей группы 2А, перенесших БОС, возросло за период фармакотерапевтической фазы лишь на 4,7%; во время посттерапевтической фазы исследования не было зарегистрировано новых случаев. Среди детей, получавших превентивную фармакотерапию, число обладателей однократного эпизода обструктивного бронхита в анамнезе практически не сокращалось в отличие от данного показателя в группе 2Б. Это обусловлено тем, что превентивная фармакотерапия цетиризином предотвращала переход детей, перенесших один приступ хрипящего дыхания, в подгруппу больных с рецидивами БОС. К моменту окончания исследования в группе 2Б число детей с повторными эпизодами бронхообструкции в два раза превысило таковое в группе 2А (43,2% и 20,9% соответственно; $p < 0,05$).

Таким образом, за 24 мес. наблюдения БА сформировалась у 5 пациентов группы 2А, что составило 11,6%, в то время как в группе 2Б данный показатель составил 27,3% (12 человек; $p = 0,12$). Среди пациентов, получивших курс превентивной фармакотерапии, также отмечались статистически значимо более поздние сроки формирования БА: $3,4 \pm 1,14$ лет в сравнении со средним возрастом дебюта БА в группе 2Б - $2,0 \pm 0,77$ лет ($p = 0,01$).

Одной из важнейших поставленных задач являлась оценка эффективности превентивной фармакотерапии у детей с выявленными клинико-анамнестическими и генетическими предикторами. Для этого проводили отдельное изучение распространенности указанных маркеров среди пациентов проспективных групп в соответствии с результатами катамнеза (наличие или отсутствие БА).

Анализ полученных данных показал, что фармакопрофилактика цетиризином приводила к предотвращению формирования БА у больных АД с высокой степенью риска по шкалам Martinez и Silverman. Формирование БА наблюдалось только у 5 из 31 пациента группы 2А с высокой степенью риска развития болезни по критериям Martinez. В группе 2Б развитие БА за период наблюдения отмечалось у половины детей с высоким риском (табл. 6).

Данная закономерность прослеживалась и при анализе результатов тестирования по шкале предикторов Silverman (табл. 7). В группе 2А из 13 больных, относившихся к группе риска по развитию астмы, только у 4 риск

реализовался, в то время как в группе 2Б заболевание сформировалось у большей части детей.

Таблица 6

Распределение больных групп 2А и 2Б в соответствии с результатами тестирования по критериям Martinez

Показатели	БА и АД, n	АД, n	Итого, n
Группа 2А			
Высокий риск развития БА	5*	26	31
Низкий риск развития БА	-	12	12
Итого	5	38	43
Группа 2Б			
Высокий риск развития БА	11	13	24
Низкий риск развития БА	1	19	20
Итого	12	32	44

* - $p < 0,05$ в сравнении с группой 2Б (критерий χ^2 Пирсона)

Таблица 7

Распределение больных групп 2А и 2Б в соответствии с результатами тестирования по критериям Silverman

Показатели	БА и АД, n	АД, n	Итого, n
Группа 2А			
Высокий риск развития БА	4*	9	13
Низкий риск развития БА	1	29	30
Итого	5	38	43
Группа 2Б			
Высокий риск развития БА	10	4	14
Низкий риск развития БА	2	28	30
Итого	12	32	44

* - $p < 0,05$ в сравнении с группой 2Б (критерий χ^2 Пирсона)

Проспективное наблюдение показало, что среди больных, получивших курс превентивной фармакотерапии, у которых к окончанию программы развилась БА ($n=5$), отмечалось статистически значимо большее число носителей аллеля -703Т, чем в группе 3 (табл. 8). Это обстоятельство доказывает неэффективность превентивной фармакотерапии у носителей аллеля -703Т полиморфизма -703С/Т гена *IL5* в отношении развития БА у детей с АД. Таким образом, установлено, что с подверженностью к развитию БА ассоциирован аллель -703С, в то время как неэффективность мероприятий

первичной профилактики и, возможно, формирование более тяжелых форм заболевания, связаны с носительством аллеля -703Т полиморфизма -703С/Т гена *IL5*. Для подтверждения полученных данных необходимо планирование исследований с дополнительным расширением проспективной группы.

Таблица 8

Распределение генотипов и частот аллелей в группах 2А, 2Б, 3 по маркеру 703С/Т гена *IL5*

Показатели		Генотип (n)			Аллель (доли)	
		СС	СТ	ТТ	С	Т
Группа 2А (n=41)	БА и АД (n=5)	-	1 (20%)	4 (80%)	0,100*	0,900*
	АД (n=36)	7 (19,4%)	15 (41,7%)	14 (38,9%)	0,403	0,597
Группа 2Б (n=39)	БА и АД (n=12)	1 (8,3%)	4 (33,3%)	7 (58,4%)	0,296	0,704
	АД (n=27)	4 (14,8%)	8 (29,6%)	15 (55,6%)	0,250	0,750
Группа 3 (БА и АД) (n=68)		19 (27,9%)	25 (36,8%)	24 (35,3%)	0,463	0,537

* - $p < 0,05$ в сравнении с группой 3 (критерий χ^2 Пирсона)

Существенного влияния на формирование БА у лиц с различными генотипами по маркеру 551Q/R гена *IL4RA* превентивная фармакотерапия не оказала. Это обстоятельство совпадает с данными генотипирования индивидов групп одномоментного наблюдения и не позволяет использовать указанный полиморфизм для диагностики групп риска по развитию БА.

Резюме. Таким образом, выполненное исследование предоставило новую информацию о ранних предикторах БА, использование которой необходимо для обоснованного формирования групп риска и реализации мероприятий по предотвращению данной патологии. Стратегия своевременной и эффективной превентивной фармакотерапии астмы в настоящее время окончательно не сформулирована и продолжает активно разрабатываться. Детальное изучение этиопатогенетических аспектов, в том числе раскрытие молекулярно-генетических механизмов наследования БА, приведет к определенному прогрессу в знании предикторов этого заболевания. Дальнейшие углубленные

исследования в этой области позволят успешно решать многие социально-экономические задачи, связанные с аллергопатологией в детском возрасте.

ВЫВОДЫ

1. Основными факторами риска бронхиальной астмы у детей с атопическим дерматитом являются: наличие атопической патологии у родственников по линии матери и больных астмой среди родственников первой степени родства (OR 3,48; $p < 0,05$), курение матери во время беременности (OR 2,7; $p < 0,05$), рецидивирующие респираторные инфекции на первом году жизни ребенка (OR 16,06; $p < 0,05$), искусственное вскармливание (OR 5,61; $p < 0,05$) и ранний дебют атопического дерматита (OR 12,1; $p < 0,05$). Клинико-анамнестические характеристики, предложенные Martinez и Silverman, являются высокочувствительными и высокоспецифичными для прогноза развития бронхиальной астмы у детей с атопическим дерматитом.
2. Повышенное содержание эозинофилов в назальном секрете у больных атопическим дерматитом раннего возраста имеет высокую прогностическую ценность и является биологическим фактором риска развития бронхиальной астмы.
3. Аллель -703C полиморфизма -703C/T гена *IL5* и сочетание генотипов -703CC / 551RR ассоциированы с высоким риском развития бронхиальной астмы у детей с атопическим дерматитом (OR=1,73; $p < 0,05$ и OR=3,15; $p < 0,05$ соответственно).
4. Установлена связь аллеля 551R полиморфизма 551Q/R гена *IL4RA* с атопией, что указывает на его предиктивное значение в ранней диагностике аллергических заболеваний у детей (OR=1,61; $p = 0,04$).
5. Превентивная фармакотерапия препаратом цетиризин у больных атопическим дерматитом предотвращает эволюцию бронхообструктивного синдрома и приводит к снижению частоты формирования бронхиальной астмы, особенно у детей с высокой степенью риска развития заболевания по шкалам Martinez и Silverman; на фоне фармакопрофилактики манифестация бронхиальной астмы наблюдается в более поздние сроки.

6. Аллель -703Т полиморфизма -703С/Т гена *IL5* сочетается с низкой эффективностью мероприятий первичной профилактики бронхиальной астмы и, возможно, с формированием более тяжелых форм заболевания.
7. Для больных атопическим дерматитом с высоким риском развития бронхиальной астмы необходимы мероприятия диспансерного наблюдения в амбулаторно-поликлинических условиях, включающие ежеквартальное мониторирование клинического статуса и респираторных симптомов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Критерии, предложенные Martinez F. (2001) и Silverman M. (2001) следует использовать в широкой педиатрической практике для оценки прогноза развития бронхиальной астмы у больных атопическим дерматитом.
2. Доступный и экономичный метод оценки содержания эозинофилов в назальном секрете у пациентов с атопическим дерматитом может использоваться для выявления групп риска по формированию бронхиальной астмы в амбулаторно-поликлинической практике.
3. Молекулярно-генетическое тестирование для выявления носительства аллеля -703С полиморфизма -703С/Т гена *IL5* может быть использовано с целью формирования групп риска для более обоснованного назначения первичной профилактики бронхиальной астмы.
4. Для больных атопическим дерматитом раннего возраста с выявленными клинико-anamnestическими и биологическими факторами риска бронхиальной астмы разработан план диспансерного наблюдения (ежеквартальное мониторирование клинического статуса, респираторных симптомов, консультации оториноларинголога) и рекомендовано назначение препарата цетиризин в дозе 0,25 мг/кг/сут в режиме непрерывной превентивной фармакотерапии в течение 12 месяцев.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Анализ смертности вследствие заболеваний органов дыхания в Томской области / соавт.: Л.М. Огородова, Б.В. Головачев, О.С. Кобякова, Л.Ю. Реутова // *Здравоохранение РФ.* – 2004. - №1. - С. 45-46.
2. Бронхообструктивный синдром у детей младшего возраста, как маркер развития бронхиальной астмы / соавт.: Д.В. Козырицкая, И.А. Деев // *Сборник научных трудов по итогам IV межрегиональной научно-практической конференции молодых ученых-педиатров «Здоровье детей – наше будущее»* / Сибирский государственный медицинский университет. - Томск, 2004. - С. 23-28.
3. Влияние специфической иммунотерапии на формирование бронхиальной астмы у детей, больных атопическим дерматитом / соавт.: Е.В. Кочеткова, И.А. Деев // *Сборник статей по материалам IV конгресса молодых ученых и специалистов «Науки о человеке»* / Сибирский государственный медицинский университет. - Томск, 2003. - С.73-74.
4. Изучение эффективности цетиризина для первичной профилактики бронхиальной астмы в группе детей с атопическим дерматитом / соавт.: Т.А. Евдокимова // *Тезисы докладов XII Российского национального конгресса «Человек и лекарство»* / Москва, 2005. - С. 573.
5. Первичная профилактика бронхиальной астмы у детей с атопическим дерматитом / соавт.: И.А. Деев, Н.С. Кузнецова // *Сборник статей по материалам V конгресса молодых ученых и специалистов «Науки о человеке»* / Сибирский государственный медицинский университет. - Томск, 2004. - С. 134.
6. Роль превентивной фармакотерапии в предотвращении бронхиальной астмы у детей с атопическим дерматитом / соавт.: М.М. Федотова, Н.О. Балаганская // *Сборник научных трудов по итогам V межрегиональной научно-практической конференции молодых ученых-педиатров «Здоровье детей – наше будущее»* / Сибирский государственный медицинский университет. - Томск, 2005. - С. 116-118.
7. Роль генетических предикторов для первичной профилактики бронхиальной астмы у детей с атопическим дерматитом / соавт.: Н.О. Балаганская, М.М. Федотова // *Сборник статей по материалам VI конгресса молодых ученых и*

- специалистов «Науки о человеке» / Сибирский государственный медицинский университет. - Томск, 2005. - С. 40.
8. Содержание эозинофилов в назальном секрете как биологический маркер развития бронхиальной астмы у детей с атопическим дерматитом / соавт.: М.М. Федотова, Д.В. Козырицкая // Сборник научных трудов по итогам V межрегиональной научно-практической конференции молодых ученых-педиатров «Здоровье детей – наше будущее» / Сибирский государственный медицинский университет. - Томск, 2005. - С. 119-121.
 9. Сравнительная оценка риска развития бронхиальной астмы у детей, больных атопическим дерматитом, в различные возрастные периоды / соавт.: Ю.А. Петровская, И.А. Деев, Д.В. Козырицкая, Е.В. Кочеткова // Сборник трудов по итогам III межрегиональной научно-практической конференции молодых ученых-педиатров «Здоровье детей – наше будущее» / Сибирский государственный медицинский университет. - Томск, 2003. - С. 71-74.
 10. Факторы риска развития бронхиальной астмы (по Martinez F., Silverman M.) у детей с атопическим дерматитом в разные возрастные периоды / соавт.: И.А. Деев, Д.В. Козырицкая, Е.В. Кочеткова // Сборник статей по материалам IV конгресса молодых ученых и специалистов «Науки о человеке» / Сибирский государственный медицинский университет. - Томск, 2003. - С. 81-82.
 11. Факторы риска развития бронхиальной астмы у детей с атопическим дерматитом / соавт.: М.М. Федотова, И.А. Деев, Д.В. Козырицкая // Сборник научных трудов по итогам IV межрегиональной научно-практической конференции молодых ученых-педиатров «Здоровье детей – наше будущее» / Сибирский государственный медицинский университет. - Томск, 2004. - С. 126-129.
 12. Эпидемиологическое исследование эффективности превентивной фармакотерапии бронхиальной астмы (ЕТАС) / соавт.: Ю.А. Петровская, М.М. Федотова // Бюллетень сибирской медицины. – 2004. - № 3. – С. 31-34.
 13. Эффективность первичной профилактики бронхиальной астмы / соавт.: Л.М. Огородова, Ю.А. Петровская, Ф.И. Петровский // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2003. - № 6. - С. 27-30.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД - атопический дерматит

БА – бронхиальная астма

БОС – бронхообструктивный синдром

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

мес. - месяц

ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция

ПЦР - полимеразная цепная реакция

ЕТАС - Early Treatment of the Atopic Child

IgE – иммуноглобулин класса E

IL – интерлейкин

IL4RA - α -цель рецептора IL4

p – короткое плечо хромосомы

q – длинное плечо хромосомы