

## **Маркеры и формы предрасположенности к бронхиальной астме у детей**

Выявлены новые генетические маркеры предрасположенности к бронхиальной астме. Впервые разработана структурная модель генетической предрасположенности к астме на основе функциональных маркеров. Модель включает три конституциональные формы: две предрасполагающие и одну условно-предрасполагающую.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, предрасположенность, маркеры, конституциональные формы, дети.

Mashchyts A.P.

Markers and forms of predisposition to a bronchial asthma at children

New genetic markers of predisposition to a bronchial asthma are revealed. The structural model of genetic predisposition to asthma for the first time is developed on the basis of functional markers. The model includes three constitutional's forms: two contributing and one it is conditional- contributing.

Key words: a bronchial asthma, predisposition, markers, constitutional's forms, children

Актуальность проблемы бронхиальной астмы, как одного из наиболее частых и тяжёлых аллергических заболеваний в течение последних десятилетий значительно возросла. Необходимость более глубокой научной разработки вопросов генетики бронхиальной астмы с целью оптимизации стратегии профилактики данного заболевания подчеркивается в основополагающем документе GINA пересмотра 2002 [4]. Большую медико-социальную значимость имеет изыскание эффективных подходов к первичной профилактике бронхиальной астмы [5]. Как указано в документе GINA, вопросы прогноза и профилактики бронхиальной астмы «окончательно не разработаны».

Как известно, бронхиальная астма относится к многофакторным заболеваниям с полигенным типом наследования, возникающим в результате сочетанного влияния генетических и средовых факторов, поэтому в последние годы делается акцент на изучение патогенеза бронхиальной астмы у детей в семейно-клиническом аспекте [1, 2]. Убедительность генетической детерминированности основных патогенетических звеньев бронхиальной астмы указывает на необходимость поиска генетических маркеров астмы [7]. В рамках клинико-генетического подхода возможна разработка структурной модели первичного генетического прогноза бронхиальной астмы, а значит, создание диагностической основы для решения проблемы ее первичной профилактики [6]. В литературе имеются сведения об исследованиях по выявлению высокоинформативных генетических маркеров бронхиальной астмы, результаты которых продемонстрировали возможность донозологической диагностики астмы у детей [3].

Целью нашей работы являлась разработка модели и метода первичного прогноза бронхиальной астмы у детей на основе неиммунных генетически обоснованных маркёров заболевания, характеризующих состояние вегетативного статуса.

Материалы и методы. Материалом для исследования служила база семейных данных. Исследуемая выборка: 101 семья (350 человек), из них 113 больных детей в возрасте 8-16 лет в межприступном периоде (72 мальчика и 41 девочка), 54 здоровых

сисба (29 мальчиков и 25 девочек), 183 родителя (161 здоровый, из них 90 матерей и 71 отец; 22 с бронхиальной астмой, из них 11 матерей и 11 отцов).

Методологическую основу исследования составили: клиничко-анамнестический метод, компьютерная кардиоинтервалография, компьютерная флоуметрия, адаптированный опросник Р. Кеттелла, генетико-дисперсионный анализ, анализ фенотипических и генетических ассоциаций, генетико-корреляционный и генетико-кластерный анализ. В общей сложности было изучено 244 признака по трем основным разделам: клиничко-анамнестическому, функционально-диагностическому и психологическому.

Результаты и обсуждение. В результате генетико-дисперсионного анализа, а также анализа фенотипических и генетических ассоциаций признаков с заболеванием были выявлены 12 генетических маркеров предрасположенности к бронхиальной астме (Таблица 1). Из таблицы 1 видно, что все маркеры характеризуют состояние вегетативной нервной системы организма. Данный факт свидетельствуют о важной роли вегетативного статуса в становлении астматической конституции.

Таб. 1

Маркеры предрасположенности к бронхиальной астме у детей

Маркер	Тип маркера	Достоверность ассоциации	Клиническая интерпретация
dX 1	генетический.	$p < 0,05$	показатель вариабельности тонуса ГМВ* сосудов в покое
dX 1 (h1:h2)	фенотипический	$p < 0,025$	показатель вариабельности тонуса ГМВ* сосудов в покое для амплитудного коэффициента сосудистого тонуса
dX2 (a2:RR)	генетический	$p < 0,05$	показатель вариабельности тонуса ГМВ сосудов в ортостазе для относительного периода медленного кровенаполнения
dX2 (кр/пр)	фенотипический	$p < 0,025$	показатель вариабельности тонуса ГМВ сосудов в ортостазе для отношения крутизны фотоплетизмографической кривой к первой производной фазы кровенаполнения
dX2 (a2:RR)	фенотипический	$p < 0,01$	показатель вариабельности тонуса ГМВ сосудов в ортостазе для относительного периода медленного кровенаполнения
dX2 (b:RR)	фенотипический	$p < 0,01$	показатель вариабельности тонуса ГМВ сосудов в ортостазе для диастолического периода
BAEW	генетический.	$p < 0,005$	стандартный индекс Баяевского (показатель изменения режима регуляции сосудистого русла в ответ на ортостаз)
BAEW a1/(a1+a2)	генетический.	$p < 0,025$	индекс Баяевского для относительного периода быстрого кровенаполнения
BAEW (пр/аз)	фенотипический	$p < 0,001$	индекс Баяевского для отношения первой производной к амплитуде фотоплетизмографической кривой
BAEW (кр/пр)	генетический.	$p < 0,025$	индекс Баяевского для отношения крутизны фотоплетизмографической кривой к первой производной фазы кровенаполнения
Mo1 (a1-a2)	генетический.	$p < 0,025$	показатель величины тонуса ГМВ сосудов в покое в период кровенаполнения
AMo1 (a1:RR)	генетический.	$p < 0,005$	стабильность тонуса сосудов в покое для относительного периода быстрого кровенаполнения

\* ГМВ - гладкомышечные волокна

В пространстве конституционально-значимых вегетативных маркеров мы провели генетико-кластерный анализ на выборке матери-дети, в результате чего была получена структурная модель предрасположенности к бронхиальной астме у детей или другими словами, прогностически информативная классификация частных конституций предрасположенности к астме. Данная классификация состоит из трех частных вегетативных конституций, двух предрасполагающих и одной условно-предрасполагающей.

Табл.2

Различия частных конституций предрасположенности к бронхиальной астме у детей

Блок признаков	Признак	Конституция	Аллопатическая (1)	Патогенетическая (2)	Условно-предрасполагающая (3)	Достоверность различий (P<)*			
						1-2	1-3	2-3	
Клинические	Доля тяжелой степени БА, %		3,6	16	0	-	-	<0,001	
	Манифестация БА (возраст, лет)		2,97	5,11	4,19	<0,005	-	-	
	Установление диагноза (возраст, лет)		6,14	8,08	8,38	<0,025	<0,025	-	
	Средняя градация аллергологических проб	пыльцевых		0,895	0,86	2,5	-	<0,001	<0,005
		пищевых		0,857	0,22	0,6	<0,001	-	-
Онтогенетические	Средняя частота токсикозов беременности на 1 ребенка	1-й половины	0,3	0,53	0,32	<0,05	-	-	
		всего периода	0,02	0,12	0	<0,05	-	<0,05	
	Средняя частота ОРВИ на 1 ребенка	На 1 году жизни	2,57	1,71	1,44	-	<0,025		
		На 2-3 году жизни	4,72	2,87	4,29	<0,005	-	<0,025	
	Доля матерей, куривших во время лактации		0,16	0,25	0,17	<0,1	-	-	
	Количество коровьего молока, употребляемого матерью во время лактации на 1 ребенка, (л)		0,64	0,55	0,5	<0,1	-	-	
	Среднее число абортотворений у матерей до беременности данным ребенком		0,5	0,31	0,27	<0,005	<0,005	-	
In расстояния миграции семьи ребенка		5,37	6,9	4,68	-	-	<0,005		

\*Примечание: достоверность различий приведена по Т-критерию

Полученные частные конституции были проанализированы на выборке детей с точки зрения клинических, онтогенетических и генетических характеристик (Таблица 2), а также характерных режимов регуляции вегетативной нервной системы, состояния функции внешнего дыхания и особенностей эмоциональной сферы (Таблица 3). Названия частных конституций предрасположенности к астме даны по

наиболее характерным особенностям соответствующих этим конституциям вариантов патогенеза заболевания.

Табл.3

Основные характеристики частных конституций предрасположенности к бронхиальной астме у детей

Блок признаков		Конституция		
		Атопическая	Паторецепторная	Условно-предрасполагающая
Вегетативный статус	исходный вегетативный тонус	эутония	ваготония	эутония
	тип вегетативной реактивности	нормосимпатикотонический	гиперсимпатикотонический	нормосимпатикотонический
Показатели функции внешнего дыхания	PO <sub>злдоха</sub>	снижение	норма	норма
	PO <sub>зддоха</sub>	снижение	норма	норма
	ПОС <sub>60</sub> %	снижение	снижение	норма
	МОС <sub>25</sub> %	снижение	снижение	норма
	МОС <sub>50</sub> %	снижение	снижение	норма
	МОС <sub>75</sub> %	Значит. снижение	снижение	норма
	МОС <sub>25-75</sub> %	снижение	Значит. снижение	норма
	МВЛ1%	Значит. снижение	снижение	норма
Личностные характеристики		высокий уровень напряженности и замкнутости	высокий уровень робости и релаксации	общительность, склонность к риску

Первая предрасполагающая к бронхиальной астме конституция рассматривается нами как атопическая. Клинически она характеризуется: манифестацией до 3-х лет, преобладанием легкой и среднетяжелой форм астмы при смешанном типе циркадности приступов. Аллергологическому тестированию соответствует максимальная частота положительных проб на пищевые аллергены. Для данной формы характерно значительное число перинатальных факторов, способствующих сенсibilизации: абортов до беременности данным ребенком, а также злоупотребление матери коровьим молоком в период лактации.

Состояние вегетативной нервной системы соответствует эутонии в покое (индекс напряжения в покое, IN1=53±0,59) при нормосимпатикотоническом типе вегетативной реактивности (индекс Баевского, ВАЕW=2,39±0,02). По данным флоуметрии, для данной формы предрасположенности к астме характерно снижение объемных и скоростных характеристик, при этом максимальные изменения проявляются на уровне мелких бронхов. Эмоциональной сфере свойственно превалирование высокого уровня напряженности и замкнутости.

Следующая предрасполагающая к бронхиальной астме конституция в соответствии с патогенетическими особенностями обозначена нами как паторецепторная, поскольку выявляются специфические особенности вегетативного

статуса и тенденция к преобладанию паторецепторных проявлений в виде возникновения приступов на воздействие неантигенных раздражителей при меньшей значимости антигенных. Для данной конституциональной формы предрасположенности характерно более тяжелое течение бронхиальной астмы (16% детей имеют тяжелую степень) при манифестации заболевания в среднем в возрасте 5 лет. Совокупное влияние онтогенетических факторов обусловлено наличием максимальной частоты токсикозов беременности у матерей, а также их курения во время лактации.

К особенностям вегетативного статуса относятся ваготония в покое ( $IN1=23,4\pm 0,34$ ) и гиперсимпатикотонический тип вегетативной реактивности ( $BAEW=4,2\pm 0,1$ ). Анализ функции внешнего дыхания в сравнении с первым классом выявил снижение только скоростных показателей, при этом в большей степени тех, которые отвечают за состояние крупных и средних бронхов. Особенностью эмоциональной сферы представителей данного класса является высокий уровень робости и релаксированности, что свойственно ваготоникам.

Третья предрасполагающая к бронхиальной астме конституция обозначена нами как условно-предрасполагающая. Для данной формы характерно: манифестация в возрасте 4 лет, отсутствие тяжелой и преобладание легкой степени бронхиальной астмы (у 55% детей). Аллергологическое тестирование имеет максимальную частоту положительных проб на пыльцевые аллергены. Циркадность проявляется в отсутствии исключительно дневных приступов, сугубо ночные приступы отмечаются у 61% детей, что говорит об активизации парасимпатической нервной системы в ночной период. Онтогенез детей был наиболее благоприятен. Антенатальный период характеризовался наименьшим количеством токсикозов беременности. Минимальным было и число предшествующих беременности аборт. Употребление коровьего молока во время беременности и лактации было также наименьшим. При этом группа больных детей, в отличие от группы здоровых, имела максимальные значения данных показателей.

Вегетативный статус характеризуется эутонией в покое ( $IN1=64\pm 1,81$ ) при нормативном симпатикотоническом типе вегетативной реактивности ( $BAEW=1,35\pm 0,03$ ). Все флоуметрические показатели для данной конституциональной формы соответствуют средней возрастной норме. Большинство представителей данной конституции в эмоциональном плане характеризуются как общительные и склонные к риску. Вероятно, астматическая реализация данной конституции осуществляется при большем влиянии неблагоприятных онтогенетических и средовых факторов. Условно-предрасполагающая конституция является прогностически наиболее благоприятной формой предрасположенности к бронхиальной астме.

Выводы. Существуют три формы конституциональной предрасположенности к бронхиальной астме у детей: атопическая, паторецепторная и условно-предрасполагающая. Каждая из них имеет свои генетически детерминированные особенности режимов регуляции вегетативной нервной системы, функции внешнего дыхания и эмоционального статуса.

Результаты проведенного нами исследования позволяют значительно оптимизировать первичный прогноз бронхиальной астмы у детей путем выявления в детской популяции доступными функциональными методами лиц с высоким риском развития этого заболевания, что соответствует современной стратегии превентивной

педиатрии. Практическое использование структурной модели генетической предрасположенности к бронхиальной астме позволит осуществлять первичный прогноз астмы у детей и её последующую адресную профилактику.

### **Литература**

1. Балаболкин И.И. Профилактика респираторной аллергии у детей. // Российский педиатрический журнал, 2003, №6, с55-60.

2. Богорад А.Е. Роль наследственности при бронхиальной астме у детей. // Детский доктор, август 1999, с 9-14.

3. Василевский И.В. Генетические аспекты бронхиальной астмы // Здоровоохранение.- 1996.- N1.- С.10-13.

4. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы.// Под ред. Чучалина А.Г. – М.: «Атмосфера», 2002. -160 с.

5. Кобринский Б.А. Формирование групп риска и прогноз развития заболеваний. // Вестник АМН, 1987, № 4, с. 85-89

6. Ростовцев В.Н. Генетика и диагноз. // Минск: Университетское, 1986. – 190 с.

7. Чучалин А.Г. Генетические аспекты бронхиальной астмы. // Пульмонология, No 4 1999, с.9-14