

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

---

На правах рукописи

ВАСИЛЕВСКИЙ

Игорь Вениаминович

*МАРКЕРЫ И ФОРМЫ НАСЛЕДСТВЕННОГО ПРЕДРАСПОЛОЖЕНИЯ  
КАК ОСНОВА ПРОГНОЗИРОВАНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ*

14.00.09 - Педиатрия

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

диссертации на соискание учёной степени  
доктора медицинских наук

Санкт-Петербург

1992

Работа выполнена в Белорусском государственном институте  
усовершенствования врачей на 2-ой кафедре педиатрии

Научные консультанты: доктор медицинских наук,  
профессор Т. Н. Суковатых  
доктор медицинских наук  
В. Н. Ростовцев

О ф и ц и а л ь н ы е о п п о н е н т ы :

Доктор медицинских наук, профессор И. М. Воронцов  
Доктор медицинских наук, профессор А. И. К्लीрин  
Доктор медицинских наук, профессор А. В. Богданова

Ведущая организация: Санкт-Петербургский государственный  
институт усовершенствования врачей

Защита диссертации состоится " \_\_\_\_ " \_\_\_\_\_ 199 года в  
часов на заседании Специализированного Совета Д 084.12.01 при  
Санкт-Петербургском педиатрическом медицинском институте (194100,  
г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2).

С диссертацией можно ознакомиться в фундаментальной библио-  
теке института (194100, г. Санкт-Петербург, просп. М. Тореца, д. 39).

Автореферат разослан " \_\_\_\_ " \_\_\_\_\_ 199 г.

Учёный секретарь Специализированного  
Совета, кандидат медицинских наук,  
доцент

К. И. Пшеничная



## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АЗ - аллергические заболевания  
АК - аминокислоты плазмы крови  
АК-1, АК-2, АК-3, АК-4, АК-5, АК-6, АК-7, АК-8 - соответственно 1-я, 2-я, 3-я, 4-я, 5-я, 6-я, 7-я, 8-я фракции свободных аминокислот плазмы крови  
АК-3/АК-8 - отношение значений уровней указанных фракций АК  
БА - бронхиальная астма  
БАВ - биологически активные вещества  
ДРС - дермореспираторный синдром  
ДЭФ - диск-электрофорез  
Нр - гаптоглобин  
КФ - кефалин (фосфатидилэтанолламин)  
Л - лецитин (фосфатидилхолин)  
ЛЛ - лизолецитин (лизофосфатидилхолин)  
ЛЛ/Л - отношение значений уровней указанных признаков  
ЛНВП - липопротеиды высокой плотности  
ЛННП - липопротеиды низкой плотности  
ОЛ - общие липиды плазмы крови  
ОФЛ - общие фосфолипиды плазмы крови  
ОХ - общий холестерин плазмы крови  
ОХ-ЛНВП - общий холестерин липопротеидов высокой плотности  
ПФК - полифосфатидные кислоты общих фосфолипидов  
СФМ - сфингомиелин  
СХ - свободный холестерин плазмы крови  
ТГ - триглицериды плазмы крови  
ТСХ - тонкослойная хроматография  
ФС - фосфатидилсерин  
ХС-АРАХ - фракция эфиров холестерина с арахидоновой кислотой  
ХС-ЛИН - фракция эфиров холестерина с линолевой кислотой  
ЦАМФ - циклический аденозинмонофосфат  
ЦГМФ - циклический гуанозинмонофосфат  
ЭХ - эфиры холестерина плазмы крови  
ЭХ-ЛНВП - эфиры холестерина липопротеидов высокой плотности

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность проблемы** В течение многих лет актуальность проблемы бронхиальной астмы (БА), как одного из наиболее частых и тяжёлых аллергических заболеваний органов дыхания не уменьшается (А. Д. Адо, 1983; А. В. Богова, 1990; С. Ю. Каганов, 1989; А. Г. Чучалин, 1989). Дальнейшее изучение механизмов развития бронхиальной астмы и, прежде всего, у детей, изыскание новых рациональных методов её профилактики и лечения имеют большую медико-социальную значимость (И. И. Балаболкин, 1992; А. М. Потёмкина, 1990; М. Я. Студеникин с соавт., 1986; Т. Н. Суковатых с соавт., 1988; Sly R., 1989).

Большинство исследователей относят бронхиальную астму к мультифакториальным заболеваниям с полигенным типом наследования, возникающим в результате сочетанного влияния генетических и экзогенных факторов (Н. П. Бочков, 1978; О. Г. Родцевич, 1984; В. И. Трубников с соавт., 1981; Greally M. et al., 1982). До настоящего времени проблема прогноза и профилактики болезней с наследственным предрасположением наименее разработана, что объясняется сложной многофакторной природой их этиологии и патогенеза (Ю. Е. Вельтишев, 1986). Свидетельством этого является тот факт, что наследственная предрасположенность к бронхиальной астме давно обсуждается, но до сих пор конкретные механизмы реализации предрасположения к БА изучены явно недостаточно. В результате практическое здравоохранение испытывает большие трудности в осуществлении первичного прогноза (доновологической диагностики) и отбора для первичной профилактики групп детей, реально угрожаемых по развитию бронхиальной астмы. В отношении профилактики прогноз выполняет такую же ключевую роль, какую диагноз - при выборе и реализации программы лечения. Иными словами, не может быть индивидуальной профилактики без прогноза, так же как не может быть лечения без диагноза. При этом типе профилактики соответствует тип прогноза, т. е. первичный прогноз является основой первичной профилактики, а вторичный прогноз - основой вторичной профилактики.

Научное обоснование и разработка более эффективных форм организации медицинской помощи детям с бронхиальной астмой возможны лишь при условии использования новых технологий научного поиска.

Таковыми являются клинико-генетические подходы к решению проблемы на основе применения современных средств вычислительной техники (Ю. Е. Вельтишев, 1989; И. М. Воронцов с соавт., 1986; А. И. Клиорин, 1986; Б. А. Кобринский, 1991; Jager L., 1988). Использование методов клинической генетики позволяет выяснить роль наследственных факторов не только в этиологии и патогенезе БА, но и подойти к значительному уточнению имеющихся представлений о сущности заболевания и его гетерогенности и перенести акцент практической медицины от больного к здоровому и его семье (С. И. Козлова с соавт., 1985; В. Н. Ростовцев с соавт., 1985).

Наряду с исследованием основных иммунологических механизмов БА, в последние годы пристальное внимание уделяется неиммунным звеньям патогенеза (И. С. Гушин, 1989; С. С. Лихарев с соавт., 1989; А. Д. Зисельсон, 1989; О. Б. Святкина, 1987; Ukena D. et al., 1988). Перспективным направлением в изучении проблемы бронхиальной астмы считается выявление у членов семей с отягощением по БА закономерностей наследования величин показателей, характеризующих состояние патогенетически значимых звеньев обмена веществ, поиск новых биологических маркёров предрасположения к заболеванию, включая липидные, аминокислотные и другие метаболические признаки (О. К. Ботвиньев с соавт., 1983; Н. Т. Гогов, 1987; А. Ф. Мозалевский, 1991; Patkowski J. et al., 1987). Необходимо подчеркнуть, что имеются лишь единичные работы, посвящённые изучению биохимических признаков, как возможных предикторов бронхиальной астмы.

**Цель исследования** - разработать новые клинико-лабораторные модели и методы первичного и вторичного прогноза бронхиальной астмы у детей на основе высоконаследуемых метаболических маркёров заболевания.

При реализации указанной цели исследования были поставлены следующие задачи:

1. Изучить закономерности распределения величин основных показателей обмена липидов, свободных аминокислот, циклических нуклеотидов, а также клинических показателей в семьях детей, страдающих бронхиальной астмой.

2. Определить относительный вклад генетических и средовых факторов в общую фенотипическую дисперсию величин изучаемых исходных метаболических признаков и их отношений (индексов), осуществить поиск новых метаболических маркёров бронхиальной астмы.

3. Выявить потенциальные маркёры возникновения бронхиальной

астмы у детей (фенотипические, генетические, средовые и онтогенетические).

4. Провести генетический анализ потенциальных маркеров заболевания в семьях детей с бронхиальной астмой.

5. Изучить структуру фенотипических классов, предрасполагающих к развитию бронхиальной астмы, на основе использования наиболее информативных липидных и аминокислотных признаков и их индексов.

6. Провести статистический и содержательный анализ каждого из основных предрасполагающих к бронхиальной астме фенотипических классов и разработать метод донозологической диагностики (первичного прогноза) бронхиальной астмы у детей.

7. Проанализировать данные катамнеза у больных и разработать метод вторичного прогноза бронхиальной астмы у детей.

**Научная новизна** (1) Впервые в педиатрической науке и практике выявлены новые закономерности наследственного предрасположения к бронхиальной астме у детей:

- при изучении структуры предрасположенности к бронхиальной астме установлено наличие двух основных патогенетических форм предрасположенности к заболеванию (по аминокислотной модели) и четырёх дополнительных вариантов (по липидной модели);

- выявлены новые информативные метаболические маркеры бронхиальной астмы - аминокислоты гистидин и триптофан, являющиеся предшественниками основных медиаторов аллергии (гистамина и серотонина);

- обнаружены "критические" диапазоны значений выявленных высоконаследуемых метаболических маркеров, характерные только для больных бронхиальной астмой или детей с высоким риском развития заболевания, и отсутствующие у здоровых детей;

- в рамках нескольких структурных моделей наследственного предрасположения идентифицированы основные предрасполагающие к бронхиальной астме фенотипические классы;

- показано, что идентифицированные при многомерном фенотипировании основные предрасполагающие к бронхиальной астме классы высокодостоверно различаются по величине метаболических маркеров как между собой, так и в сравнении с не предрасполагающими к заболеванию классами;

- у членов семей с отягощением по бронхиальной астме доказано наличие наследственно обусловленных закономерностей распределения

величин показателей обмена липидов, свободных аминокислот и циклических нуклеотидов.

(2) В проведенном исследовании впервые получены следующие научные данные, представляющие интерес для клинической практики:

- величина относительного риска развития БА у лиц с сочетанием фенотипа Нр 2-2 и В(3) группы крови значительно превышает подобный показатель в сравнении с другими комбинациями фенотипов указанных маркерных систем;

- дети с фенотипом Нр 2-2 потенциально чаще имеют риск сенсibilизации эпидермальными и пальцевыми аллергенами, что отражает индивидуальную особенность их иммунного ответа на определённые антигенные детерминанты, ассоциированную с генетическими вариантами специфического белка гаптоглобина;

- у детей с бронхиальной астмой обнаружена высокозначимая отрицательная корреляция, приближающаяся к функциональной связи, между уровнем фосфолипидов плазмы крови и жизненным индексом, а также относительным показателем максимальной вентиляции лёгких и рядом других параметров функции внешнего дыхания, характеризующих бронхиальную проходимость;

- у пробандов установлена прямая связь между величиной содержания в плазме крови эфиров холестерина, фракций эфиров холестерина с арахидоновой и линолевой кислотами и уровнем иммуноглобулина М;

- неблагоприятное течение бронхиальной астмы у девочек в сравнении с больными мальчиками по данным катамнеза 5-ти лет в 100% случаев ассоциировано с наличием у них синдрома неспецифической бронхиальной гиперреактивности;

- уровень ЦАМФ в плазме крови при базисном обследовании у мальчиков с неудовлетворительным исходом бронхиальной астмы оказался минимальным, в то время, как у девочек подобной закономерности не выявлено.

#### **Практическая значимость работы**

Результатом проведенной научной работы явилось создание нового метода первичного прогноза (донозологической диагностики) бронхиальной астмы у детей. Практическая реализация предлагаемого метода даёт возможность значительно оптимизировать пути выявления лиц с высоким риском заболевания бронхиальной астмой с последующей адресной диспансеризацией их по семейному принципу и проведением дифференцированной первичной профилактики.

Разработана поэтапная программа скрининга, которая учитывает реальные возможности детских лечебно-профилактических учреждений разного уровня (поликлиники, аллергологические кабинеты и стационары, специализированные диагностические центры). Практически важным является то обстоятельство, что изучение на этапе первичного прогноза маркерных аминокислотных и липидных метаболитов методологически более доступно и дешевле в сравнении с радиоиммунными методами, применяемыми с диагностическими целями.

Существенно важным для практического здравоохранения является разработка на основе результатов анализа характера течения и исхода бронхиальной астмы у детей информативных комплексов предикторов для индивидуального вторичного прогноза БА, использование которых будет способствовать рациональной индивидуализации лечения и дифференцированного диспансерного наблюдения за больными.

**Внедрение результатов работы.** По результатам проведенных исследований зарегистрировано изобретение "Способ прогнозирования течения бронхиальной астмы у детей" (автор - Василевский И. В., приоритетная справка N4839031/14 от 12.06.90г., положительное решение патентной экспертизы на предмет выдачи авторского свидетельства от 24.01.92 г.).

Результаты диссертационного исследования положены в основу разработки медицинской экспертной системы прогноза бронхиальной астмы у детей, выполняемой в отделе медицинских систем БелЦМТ (руководитель - доктор медицинских наук В. Н. Ростовцев).

Материалы диссертации внедрены в практику работы республиканских детских специализированных аллергологического и пульмонологического отделений на базе 3-ей и 4-ой детских клинических больниц г. Минска, детских поликлиник г. Минска, детских специализированных санаторных учреждений Республики Беларусь.

Практические результаты выполненной работы использованы в изданных методических рекомендациях "Оздоровление детей, проживающих на территории, подвергшейся радиационному воздействию" (Утверждены МЗ БССР, Минск, 1990). Теоретические положения и практические рекомендации диссертационной работы используются в программе обучения студентов педиатрического и лечебного факультетов Минского государственного медицинского института и врачей-педиатров в Белорусском институте усовершенствования врачей.

**Апробация работы.** Материалы диссертации доложены и обсуждены на заседаниях НО детских врачей г. Минска и

Минской области (1981, 1986, 1990); 4-ом и 5-ом съездах детских врачей Белоруссии (Минск, 1981, Гродно, 1987); 4-ом и 5-ом съездах Белорусского Ю генетиков и селекционеров (Минск, 1981, 1986); 2-ом, 3-ем и 4-ом съездах врачей-лаборантов Белоруссии (Минск, 1981, 1986, Гродно, 1992); 1-ой Белорусской иммунологической конференции (Витебск, 1982); на итоговых научных конференциях БелГИУВ (Минск, 1987, 1989, 1992); на заседании Ю медицинских генетиков г. Минска (1990); на межреспубликанской научно-практической конференции по медицинской реабилитации и санаторно-курортному лечению (Минск, 1990); на научно-практической конференции по детской пульмонологии (Минск, 1991); 11-ом Всесоюзном съезде детских врачей (Москва, 1982); 1-ом Всесоюзном съезде медицинских генетиков (Киев, 1984); 12-ом съезде педиатров Эстонской ССР (Таллинн, 1985); 8-ом съезде детских врачей УССР (Тернополь, 1987); объединённом заседании Научного Совета по медицинской генетике АМН СССР и Научного Совета по педиатрии АМН СССР "Современные исследования по медицинской генетике в педиатрии" (Москва, 1988); на межреспубликанской конференции "Оздоровление и санаторное лечение лиц, подвергшихся радиационному воздействию" (Гомель, 1992); на международном конгрессе "Мир после Чернобыля" (Минск, 1992).

**Публикации.** Результаты проведенных исследований опубликованы в 40 научных работах, представлены в 3-х отчётах о завершённых НИР.

**Объём и структура диссертации.** Диссертация изложена на 305 страницах машинописи (из них 187 страниц основного текста), состоит из 8 глав, содержит введение, обзор литературы, характеристику материала и методов исследования, результаты собственных исследований, обсуждение полученных данных, выводы, практические рекомендации, список использованной литературы, включающий 383 источника (224 отечественных и 159 иностранных авторов). Работа иллюстрирована 60 таблицами, 5 рисунками, имеет 3 приложения (N1 - формализованная карта для первичного прогноза бронхиальной астмы у детей; N2 и N3 - формализованные карты для вторичного прогноза бронхиальной астмы у детей в зависимости от пола).

#### **Основные положения диссертации, вынесенные на защиту:**

1. Бронхиальная астма как болезнь мультифакториальной природы отличается значительным преобладанием роли генетических факто-

ров в этиопатогенезе заболевания.

2. Бронхиальная астма является патогенетически гетерогенным заболеванием, имеющим две основные патогенетические формы наследственной предрасположенности, связанные с генетически обусловленными особенностями обмена аминокислот - предшественников основных медиаторов аллергии (гистамина и серотонина).

3. В решении задач первичного прогноза бронхиальной астмы у детей ведущая роль принадлежит генетическим и высоконаследуемым фенотипическим маркерам, а для моделирования вторичного прогноза заболевания наиболее информативными являются онтогенетические и средовые предикторы.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Материал и методы исследования.

Объектом исследования являлись 1434 человека (детей и взрослых), среди которых были выделены следующие контингенты. Основную группу изучения составил регистр из 171-ой ядерной семьи, представленный родителями и детьми, в котором обследовано 184 ребёнка с бронхиальной астмой, 295 родителей и 26 сибсов, не страдавших БА. Объём семейной выборки - 505 человек. Кроме пробандов из семейного регистра обследованы без родителей ещё 134 ребёнка с БА, таким образом, общая группа больных насчитывала 318 детей в возрасте от 1 до 15 лет. Диагностика бронхиальной астмы и идентификация формы заболевания у пробандов проведены с учётом аллергологического анамнеза, особенностей клиники, данных инструментально-лабораторного и аллергологического обследования. При характеристике больных БА использовали классификацию неспецифических бронхолёгочных заболеваний у детей (М, 1981). Преобладающей формой БА была атопическая (у 87,2% детей). По степени тяжести 32,7% больных имели тяжёлое течение заболевания, у 62,6% детей отмечалось течение болезни средней тяжести. 233 пробанда (73,3%) кроме основного заболевания имели сопутствующую патологию аллергического генеза (чаще множественную). Для выявления предрасполагающих к развитию БА факторов риска изучены особенности перинатального развития и влияния ряда патологических состояний у всех больных и у 242 здоровых детей одинакового возраста.

В проведенной работе, наряду с общеклиническим обследованием пробандов, основное внимание было уделено изучению закономернос-



тей распределения величин основных показателей обмена липидов, свободных аминокислот, циклонуклеотидов в семьях детей с бронхиальной астмой, установлению степени участия изучаемых биохимических признаков в формировании наследственного предрасположения к заболеванию. В соответствии с поставленными целью и задачами исследования члены семейного регистра и одиночно представленные дети с БА были обследованы по основной комплексной биохимической программе, включавшей в себя изучение показателей метаболизма липидов, фосфолипидов, эфиров холестерина, липопротеидов, липидов в липопротеидах высокой плотности, свободных аминокислот и циклических нуклеотидов плазмы крови. Полученные данные сравнивали с результатами аналогичного исследования контрольной группы, составленной из 130 взрослых и 122 детей, не имевших признаков атопии и прямого отягощения по аллергическим заболеваниям. Всего по основной комплексной биохимической программе обследованы 891 человек. Для сравнительного анализа величин содержания изучаемых признаков нами были выделены 5 основных групп:

- 1-я группа - здоровые дети (контроль);
- 2-я группа - пробанды из выборки ядерных семей;
- 3-я группа - сибсы из семейного регистра;
- 4-я группа - здоровые родители (контроль);
- 5-я группа - родители пробандов из семейного регистра.

При определении метаболитов липидного обмена использована система многомерного биохимического анализа фракций нейтральных липидов, фосфолипидов, эфиров холестерина плазмы крови обследованных лиц с помощью методов ТСХ на пластинках "Сидуфол" с последующей денситометрией и расчётом абсолютных величин фракций на основе определения содержания общих липидов плазмы крови сульфосфосфованилиновым методом (В. Н. Ростовцев с соавт., 1982). Фосфолипиды находили по эмпирической функции:

$$\Phi\text{Л}(\text{мг/дл}) = [1,8 \times \text{ОЛ}(\text{мг/дл}) \times \Phi\text{Л}(\%) ] : 100 + 58,4,$$

где ОЛ - общие липиды плазмы крови, ФЛ - относительное содержание фосфолипидов при ТСХ липидов плазмы. Липопротеиды фракционировали методом ДЭФ в ПААГ, определяли %-ное содержание ЛПВП и ЛПНП. На основе значений ОХ, ТГ, ХС-ЛПВП плазмы крови проведен анализ распределения холестерина между фракциями липопротеидов с определением холестеринового коэффициента (КХС) по формуле:

$$\text{КХС} = [\text{ОХ} - \text{ХС-ЛПВП} : \text{ХС-ЛПВП}] \quad (\text{А. Н. Климов с соавт., 1984}).$$

Спектр свободных аминокислот (АК) в плазме крови обследуемых

лиц изучали с помощью ТСХ в зафиксированном слое ионообменной смолы на пластинах "Фиксион 50x8" (С. В. Бестужева, 1977). Идентификацию АК осуществляли по отдельным стандартам. Выделенные фракции свободных АК содержали следующие аминокислоты: 1-я фракция - аргинин; 2-я - гистидин+триптофан; 3-я - лизин; 4-я - фенилаланин; 5-я - тирозин; 6-я - лейцин+метионин; 7-я - валин+аланин; 8-я фракция - треонин+глутамин+цистеин. Содержание в плазме крови циклических нуклеотидов (цАМФ и цГМФ) определяли радиоиммунологическим методом с помощью наборов реактивов фирмы Шварц/Манн (США). В качестве нормативов уровней циклонуклеотидов у здоровых взрослых использованы данные Н. В. Сперанской с соавт. (1978). У 102 больных БА проведено изучение иммунологического статуса путём определения в периферической крови относительного и абсолютного содержания Т- и В-лимфоцитов методом спонтанного и комплементарного розеткообразования, бластной трансформации лимфоцитов под воздействием ФГА (Jondal M. et al., 1972) и у 110 пробандов уровня сывороточных иммуноглобулинов А, М, G методом радиальной иммунодиффузии в геле (Mancini G. et al., 1965). Забор крови у всех обследуемых лиц проводили утром натощак через 12-14 часов от последнего приёма пищи путём пункции вены. Дети с БА обследовались в межприступном периоде, некоторые из них более одного раза. Указанная программа биохимических, радиоиммунологических и иммунологических исследований выполнена в ЦНИЛ Белорусского института усовершенствования врачей.

Анализируемые метаболические признаки у пробандов и их родственников 1-й степени родства, а также у детей и взрослых контрольной группы сопоставлялись с генотипической характеристикой обследуемых лиц по следующим полиморфным генетическим системам: АВО, резус, MN, гаптоглобину, активности N-ацетилтрансферазы. При определении частот групп крови АВО, резус помимо пробандов, участвовавших в комплексном обследовании, дополнительно использована медицинская документация о 300 детях с БА, ранее находившихся на лечении в аллергологическом отделении. Типы гаптоглобина определяли методом ДЭФ в ПААГ с последующей специфической окраской гелей (Р. У. Бейсембаева, 1983). В качестве популяционных показателей частот фенотипов по системе АВО, резус, MN, Hp взяты данные АН БССР (И. И. Саливон с соавт., 1976; Л. И. Тегакс с соавт., 1981). Распределение фенотипов ацетилирования в популяции учитывали по данным О. В. Лисковского (1981).

Коэффициент относительного риска для определения связи гене-

тических маркёров с болезнью вычисляли по общепринятой в клинической генетике формуле:  $r = [Fh \times (1-fk)] : [fk \times (1-Fh)]$ , где  $Fh$  - частота признака (антигена) в популяции больных (в относительных единицах),  $fk$  - частота признака в контроле (популяционный показатель). Для расчёта частоты генов в системе ABO использован метод, разработанный Бернштейном:  $r^0 = \sqrt{O}$ , где  $O$  - доля лиц с фенотипом  $O(1)$  в исследуемой выборке;  $p^1 = 1 - \sqrt{B+O}$ , где  $B$  - доля лиц с фенотипом  $B(3)$ ;  $q^2 = 1 - \sqrt{A+O}$ , где  $A$  - доля лиц с фенотипом  $A(2)$ . Частоты генов  $M$  и  $N$  системы  $MN$  при оценке по методу наибольшего правдоподобия определялись как сумма частот соответствующих гомозигот и половина частоты гетерозигот:  $M = MM + 0,5 MN$ ;  $N = NN + 0,5 MN$ . Аналогичным образом вычислялись частоты генов  $Hr^1$  и  $Hr^2$  системы  $Hr$ . Изучение подверженности предрасположенности детей к заболеванию БА и другим клиническим проявлениям аллергии проведено по методу Falconer D. (1965). Проанализированы родословные 360 семей, пробандами в которых были дети с БА. В качестве популяционного контроля взяты данные В. М. Фурсевича (1979).

Генетико-статистическая обработка данных проведенных исследований осуществлена с помощью прикладной программной системы "Общего и медицинского генетического анализа" - ППС "ОМЕГА", созданной в Белорусском институте усовершенствования врачей и реализованной на ЭВМ ЕС 1061 (В. Н. Ростовцев, 1986, 1989). В ППС "ОМЕГА" заложен комплекс методов генетического анализа, ориентированный на количественные признаки, включая концентрацию в крови того или иного определяемого метаболита: генетико-дисперсионный анализ, генетико-корреляционный анализ, методы оценок генетических ассоциаций, числа главных генов и поиска маркёров. Изучение фенотипической структуры исследуемой выборки в пространстве выявленных маркёрных признаков (многомерное фенотипирование) проведено с помощью кластерного анализа.

Идентифицированные при многомерном фенотипировании классы были разделены на 4 типа:

- 1) Основные предрасполагающие к бронхиальной астме классы (в каждом из них число больных с БА было не менее 80%).
- 2) Условно предрасполагающие к бронхиальной астме феноклассы (содержали меньшее число больных с БА).
- 3) Редкие феноклассы (малочисленные, представленные несколькими больными БА).
- 4) Непредрасполагающие к бронхиальной астме фенотипические

классы (представлены в основном здоровыми лицами).

Условно предрасполагающие и редкие фенотипические классы объединены в группу неосновных предрасполагающих к БА фенотипических классов. Основные предрасполагающие к БА фенотипические классы, выделенные в рамках тестируемых структурных моделей предрасположенности к заболеванию, подвергнуты содержательному анализу с целью детальной клинической характеристики и обнаружения высокозначимых факторов предрасположения и резистентности к бронхиальной астме.

С целью расширения пространства исследуемых исходных признаков и объективизации данных мы широко использовали отношения величин этих признаков, т.е. индексы, которые можно рассматривать в качестве потенциальных системных маркёров (В. Н. Ростовцев, 1986). С помощью последовательного статистического анализа по Вальду (Е. В. Гублер, 1978, 1989) изучена информативность клинико-метаболических признаков и их отношений с целью создания прогностических таблиц. Вопросы первичного прогноза касались прогностических признаков (маркёров) в альтернативном варианте: здоров или болен БА. Вопросы вторичного прогноза включали в себя анализ распределения предикторов у пробандов при исходном их комплексном обследовании в сопоставлении с результатами состояния здоровья детей через 3 года и 5 лет. Для стандартизации оценки эффективности диспансеризации использованы унифицированные критерии из методических рекомендаций по наблюдению за больными аллергическими заболеваниями (М., 1985).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

**Клинико-генетические аспекты исследования проблемы** Анализ средовых и онтогенетических факторов риска возникновения у детей БА убедительно показал выраженное негативное влияние целого комплекса патологических состояний, из которых следует выделить экссудативно-катаральный диатез, пищевую и медикаментозную аллергию, патологическое течение беременности, асфиксию плода и новорождённого, патологию родов. Частота патологического течения беременности у матерей пробандов в 10,4 раза превышала аналогичный показатель у матерей здоровых детей ( $P < 0,001$ ). Патологическое течение родов в группе больных в сравнении с контролем отмечено в 4 раза чаще ( $P < 0,01$ ).

Пробанды из семей с прямой наследственной отягощённостью ча-

ще рождались у женщин от повторных беременностей и родов по сравнению с детьми из семей без прямой отягощенности ( $\chi^2 = 29,30$ ;  $P < 0,001$  для числа беременностей и  $\chi^2 = 16,36$ ;  $P < 0,001$  для количества родов). Это свидетельствует о том, что кроме генетически детерминированных факторов, лежащих в основе механизма передачи наследственного предрасположения к атопии от родителей (прародителей) с аллергической конституцией их детям (потомкам), важную роль играют внешнесредовые факторы. Для внутриутробно развивающегося плода это, прежде всего, состояние материнского организма. По мере увеличения числа предшествующих беременностей усиливается перестройка иммунологической системы организма матери, что может приводить к антигенной стимуляции плода, наиболее интенсивно проявляющейся при патологии беременности, внутриутробной сенсибилизации его и создавать предпосылки для возникновения аллергических заболеваний в постнатальном периоде.

Свидетельством выраженной атопической конституции у детей с БА является тот факт, что у них медикаментозная аллергия наблюдалась в 21, а пищевая аллергия в 17 с лишним раз чаще ( $P < 0,001$ ) в сравнении с здоровыми детьми. Пробанды в 5,4 раза чаще относительно контроля имели экссудативно-катаральный диатез, проявления которого возникли уже на 1-ом году жизни, преимущественно до 6-ти месячного возраста. Среди общего числа больных мальчиков было 193 (60,7%), девочек - 125 (39,3%), т. е. отмечалось значительное превышение среди пробандов лиц мужского пола ( $P < 0,001$ ). Выраженные фенотипические различия в частоте указанных признаков у детей двух альтернативных групп "больные БА" и "здоровые" позволяют использовать их как факторы риска развития БА у детей, т. е. с целью первичного прогноза. С другой стороны, сопутствующие БА медикаментозная и пищевая аллергия, усугубляющие течение и исход болезни, могут быть предикторами неблагоприятного вторичного прогноза.

Коэффициент наследуемости подверженности к бронхиальной астме по Falconer составил  $0,49 \pm 0,11$ , а к аллергическим заболеваниям в целом, включая БА, -  $0,83 \pm 0,08$ . Линейный показатель наследуемости соответственно равнялся 0,70 и 0,91. Эти данные подтверждают большое значение в возникновении БА генетических факторов, а при рассмотрении АЗ в целом (включая БА) указывают на доминирование наследственности над средовыми воздействиями. Частота БА у родственников пробандов 1-й степени родства была в 6,4 раза, а аллергических заболеваний в целом - в 9,4 раза больше, чем в по-

пуляции. Матери пробандов, в сравнении с отцами, болели АЗ в 1,5 раза чаще ( $P < 0,05$ ) и по материнской линии обнаружено более значимое накопление лиц с АЗ в сравнении с отцовской ( $P < 0,001$ ).

Генетический анализ потенциальных маркёров в семьях детей с БА выявил следующее. По системе АВО в группе пробандов, а также в совместной группе больных и их родственников 1-й степени родства в сравнении с популяционным контролем обнаружено достоверное уменьшение доли лиц, имеющих фенотип группы крови О(1). Частота генов О, А, В составила: у пробандов - 0,6048; 0,2507; 0,1445; у пробандов совместно с их ближайшими родственниками - 0,5712; 0,2781; 0,1507 и в популяции - 0,5740; 0,2678; 0,1581 соответственно. Все три анализируемые группы по системе АВО находятся в генетическом равновесии (идентичные генные частоты в 1-й и 2-й -  $\chi^2 = 0,51$ ;  $P > 0,05$ , а также в 1-й и 3-й группах -  $\chi^2 = 0,40$ ;  $P > 0,05$ ). Отличий фенотипических частот у обследуемых лиц по системе резус в сравнении с популяцией в проведенном исследовании не выявлено.

Распределение фенотипов гаптоглобина обнаружило высокостатистически достоверное увеличение частоты лиц с фенотипом Нр 2-2 среди пробандов и их родственников 1-ой степени родства. Имеется тенденция к снижению у детей с БА доли лиц с фенотипом Нр 2-1, близкая к достоверному различию ( $t = 1,95$ ). Частоты генов Нр<sup>1</sup> и Нр<sup>2</sup> у пробандов (0,3550 и 0,6450 соответственно), у пробандов совместно с их родственниками 1-ой степени родства (0,3654 и 0,6346) в сравнении с популяционным контролем (0,4258 и 0,5742) обнаруживают четкую тенденцию к увеличению частоты гена Нр<sup>2</sup> среди больных бронхиальной астмой и их ближайших родственников ( $t = 1,89$ ;  $0,1 > P > 0,05$ ). Нами впервые установлено, что у детей с БА, имевших фенотип Нр 2-2, в сравнении с больными с фенотипом Нр 2-1 в 1,8 раза чаще наблюдались положительные кожные диагностические пробы с эпидермальными аллергенами ( $P < 0,01$ ) и в 2,9 раза чаще кожное тестирование давало положительный результат с пылевыми аллергенами ( $P < 0,001$ ).

Анализ структуры распределения детей с БА и их родственников 1-й степени родства в зависимости от комбинаций маркёров системы АВО и фенотипов гаптоглобина выявил достоверное различие частот сочетаний фенотипов по используемым маркёрным системам у пробандов относительно популяционного распределения ( $\chi^2 = 26,43$ ;  $P < 0,01$ ), а также в группе пробандов и их ближайших родственников в сравнении с контролем ( $\chi^2 = 21,89$ ;  $P < 0,05$ ). Это различие в основном обусловлено накоплением среди членов семейного регистра доли лиц,

имеющих комбинацию фенотипа Нр 2-2 и принадлежность к В(3) группе крови. У детей с БА подобное сочетание наблюдается в 3,3 раза чаще чем в популяции. Кроме этого, с учётом семейной выборки в целом, идёт накопление доли больных БА и их родственников, имеющих фенотип Нр 2-2 и АВ(4) группу крови (в 2,4 раза выше популяционного контроля). Величина коэффициента относительного риска заболеть БА была максимальной у пробандов, имевших фенотип Нр 2-2 и В(3) группу крови - 3,62. Относительный риск развития БА у лиц с фенотипом Нр 2-2 и О(1) группой крови был равным 0,92, а с фенотипом Нр 2-2 и А(2) группой крови - 1,01.

С бронхиальной астмой ассоциирована принадлежность больных к группе крови MN с одновременным уменьшением доли пробандов с фенотипом MM ( $P < 0,001$ ). Показатель относительного риска возникновения БА у детей с фенотипом MN равен 1,76, в то время, как для фенотипов MM и NN соответственно - 0,58 и 0,81, т.е. в 3 и 2,2 раза меньше. Изучение у пробандов наследственного полиморфизма фермента N-ацетилтрансферазы позволило заключить, что для больных с БА преобладающей характеристикой является принадлежность их к медленным ацетиляторам ( $P < 0,001$ ). Об этом свидетельствует и показатель относительного риска развития бронхиальной астмы у детей с медленным типом ацетилирования, который равен 2,34 (аналогичный показатель у больных с средним и быстрым типом ацетилирования - 0,58 и 0,52 соответственно, что в 4 и 4,5 раза меньше вышеуказанного).

**Исследование метаболических маркёров бронхиальной астмы у детей.** С позиции структурно-функциональных нарушений биологических мембран, обуславливающих патологию лёгких, изучение характеристик липидного обмена занимает важное место в выяснении роли липидных медиаторов аллергии и их взаимосвязи с другими звеньями патогенеза БА (Ю.Е. Вельтишев с соавт., 1983). Нами обнаружены однозначные изменения у членов семейного регистра (как у пробандов, так и у их родителей) ряда показателей липидных фракций по сравнению с таковыми у детей и родителей контрольной группы. Прежде всего, это касается уровней ОЛ, ЭХ, Л, ХС-АРАХ и ХС-ЛИН в плазме крови, которые оказались значительно повышенными в семьях с отягощением по бронхиальной астме. У пробандов и их родителей в сравнении с контролем выявлены высокие уровни содержания в плазме крови ЛНПД и одновременно низкие уровни ЛВПД и значений отношения ЛВПД/ЛНПД ( $P < 0,001$ ).

Согласно патофизиологическим представлениям, высокий уровень

ЛПНП, как и других вышеуказанных метаболитов липидного обмена, может быть одной из компенсаторно-приспособительных реакций по обеспечению энергетических процессов в клетках, т.к. секреция медиаторов клетками-мишенями в патохимической стадии аллергического процесса требует достаточного энергетического обеспечения (И.С. Гущин с соавт., 1984; В.И. Пыцкий с соавт., 1991). С точки зрения генетических подходов обнаруженные в проведенном исследовании закономерности содержания ряда липидных метаболитов в семьях детей с БА объясняются высокой степенью генетической компоненты в реализации контроля за уровнем в плазме крови анализируемых метаболитов и, по нашему убеждению, являются основой выявленного феномена. Сопоставление содержания основных липидных фракций в ЛПВП у пробандов и их родителей в сравнении с детьми и родителями контрольной группы также обнаружило более высокие уровни всех фракций, за исключением ТГ, у членов семейного регистра ( $P < 0,01$  до  $0,001$ ). У пробандов обнаружена прямая корреляционная связь между содержанием IgM и рядом показателей липидного обмена (ХС-арахидонатом -  $r=0,354$ ; ЭХ -  $r=0,375$  и ХС-линолатом -  $r=0,390$ ; во всех случаях  $P < 0,001$ ). В сложной цепи патогенеза БА имеет место взаимодействие факторов, характеризующих иммунологическую реактивность больных, с определёнными показателями метаболизма липидов, отражающих фенотипические особенности обмена веществ при аллергии.

Развитие БА в значительной мере связано с особенностями белкового обмена, с функционированием медиаторов аллергии, в синтезе и обмене которых в качестве основного структурного элемента принимают непосредственное участие аминокислоты. Анализ содержания свободных АК плазмы крови и величин отношений ряда фракций аминокислот у членов семейного регистра и контрольных групп, как и при изучении липидных метаболитов обмена, обнаружил однотипные различия уровней некоторых фракций свободных аминокислот у пробандов и у их родителей. Это касается первых трёх фракций свободных АК, относительное содержание которых оказалось значительно сниженным у членов семей с БА ( $P < 0,001$ ). Для 7-й и 8-й фракций свободных АК также обнаружена высокая конкордантность уровней аминокислот у пробандов и родителей, но содержание указанных метаболитов было выше, чем в контроле. Нами выявлено значительное уменьшение у членов семейного регистра в сравнении с контролем отношений следующих фракций свободных АК плазмы крови: АК-2/АК-7 [(гистидин+триптофан)/(валин+аланин)]; АК-3/АК-7 [лизин/(валин+аланин)];



АК-2/АК-8 [(гистидин+триптофан)/(треонин+глутамин+цистеин)]; АК-3/  
АК-8 [лизин/(треонин+глутамин+цистеин)] ( $P < 0,001$ ).

Выявление у пробандов низких уровней (по сравнению со здоровыми детьми) аргинина и в большей степени гистидина и триптофана побудило нас попытаться дать объяснение этому факту. Содержание свободных АК в плазме крови отражает их динамику в тканях. Указанные три незаменимые аминокислоты являются предшественниками БАВ - кининов, гистамина, серотонина, которые, высвобождаясь в большом количестве, формируют патофизиологическую стадию аллергической реакции. Среди БАВ, занимающих одно из центральных мест в аллергической реакции реактинового типа, является гистамин, основной путь образования которого - декарбоксилирование гистидина. С генетических позиций можно выдвинуть гипотезу, объясняющую наличие у больных детей низких уровней указанных аминокислот. Формирование генетических систем в онтогенезе эволюционно направлено на оптимизацию метаболических соотношений, повышающую выживаемость организма. С этих позиций генетическая необходимость низких уровней аминокислот - предшественников медиаторов у лиц с предрасположенностью к БА может быть обусловлена защитной ролью генетически детерминированных низких уровней АК в смысле ограничения скорости синтеза медиаторов аллергии (системно-ограничительным эффектом).

У пробандов и у их родителей, в сравнении с контрольными группами, выявлен дисбаланс содержания циклических нуклеотидов, выражающийся в снижении уровня цАМФ и значительном увеличении уровня цГМФ плазмы крови.

Результаты проведенного исследования (рисунок 1) наглядно иллюстрируют наличие закономерностей распределения величин показателей обмена липидов, свободных аминокислот и циклических нуклеотидов в семьях, отягощенных по бронхиальной астме. Сходство характеристик анализируемых признаков в плане их величин, отсутствие по многим показателям различий у пробандов и у родителей из семейного регистра дают основание предположить существование в семьях с отягощением по бронхиальной астме одинаковых фенотипических уровней ряда изучаемых метаболитов липидного обмена, свободных аминокислот и циклических нуклеотидов, участвующих в реализации предрасположения к бронхиальной астме у детей.

С целью определения относительного вклада генетических и средовых факторов в общую фенотипическую дисперсию величин анализируемых признаков проведен генетико-дисперсионный анализ. Из 236

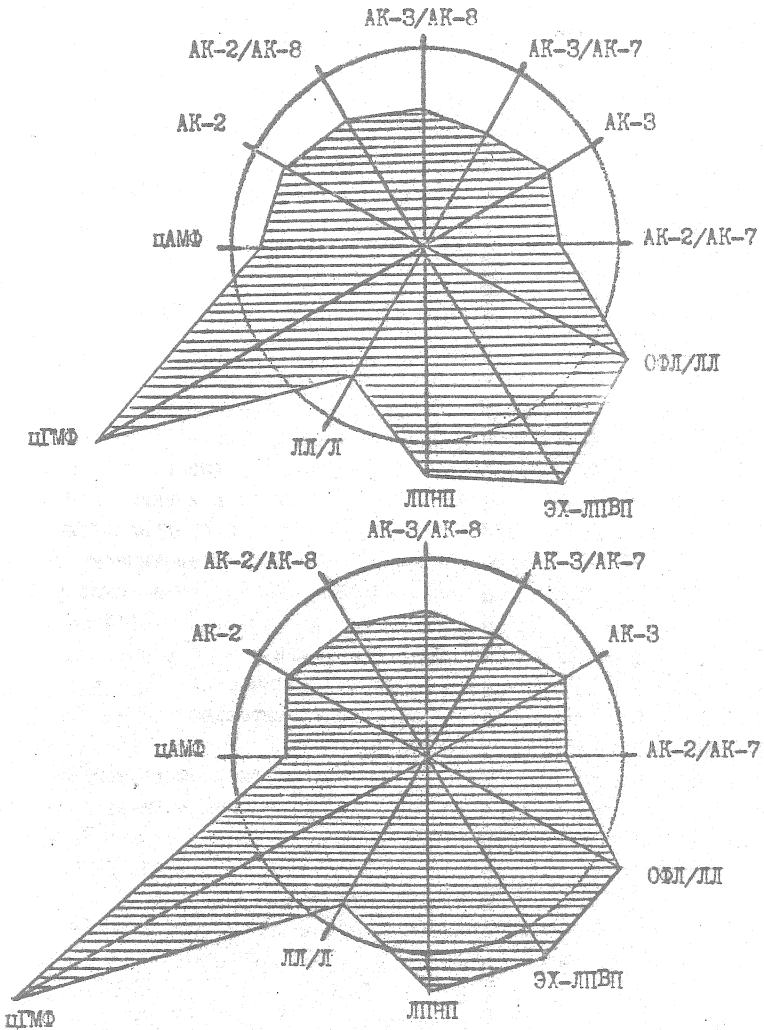


Рис. I Сопоставление величин ряда маркерных признаков бронхиальной астмы у пробандов и их родителей в сравнении с детьми и родителями контрольных групп /Величины маркерных признаков у лиц контрольных групп условно приняты за I и ограничены окружностью/.

изучаемых показателей комплексной биохимической программы (39 исходных метаболитов и 197 отношений их величин) 93 признака (39,4%) отнесены к группе высоконаследуемых. 97 признаков (41,1%) составили группу средненаследуемых и 46 (19,5% от общего их числа) характеризовались как малонаследуемые, у которых в общей фенотипической дисперсии величин признаков преобладала (в ряде случаев значительно) средовая компонента. К признакам, имеющим высокую наследуемость, мы отнесли те из них, для которых вклад генетических факторов в их детерминацию, оцениваемый по величине  $h^2$ , был не менее 66%. При этом, определяемое число главных генов, контролирующих изменчивость данных метаболических признаков, составляло от одного до трёх включительно. При величине генетической компоненты дисперсии ( $h^2$ ) от 50% до 66% признаки считали как средненаследуемые. Метаболиты с вкладом наследственных факторов в общую фенотипическую дисперсию ниже 50% расценивали как малонаследуемые. Число главных генов, контролирующих изменчивость малонаследуемых признаков, было 6 и более.

Обращает на себя внимание наличие среди обнаруженных высоконаследуемых исходных признаков метаболитов, играющих значительную роль в патогенезе БА. Из них необходимо выделить циклические нуклеотиды и, в первую очередь, - цАМФ ( $h^2=89,6\%$ ), цГМФ ( $h^2=67,4\%$ ), активные формы фосфолипидов - Л ( $h^2=67,4\%$ ), ФС ( $h^2=74,4\%$ ), ПКЖ ( $h^2=71,8\%$ ), а также ЛПНП ( $h^2=73\%$ ) и ЛПВП ( $h^2=71,4\%$ ). Примечательно, что в группу высоконаследуемых предикторов помимо циклических нуклеотидов и метаболитов липидного обмена, вошли шесть фракций свободных АК, включая 1-ую и 2-ую, состоящих из аргинина, гистидина и триптофана (метаболических предшественников медиаторов аллергии). Среди средненаследуемых признаков следует отметить такие активные метаболиты, как СХ, ОЛ, ЭХ, ОБЛ, СЕМ. Из высоко- и средненаследуемых индексов необходимо выделить отношения многих фракций свободных АК плазмы крови, в частности, АК-2/АК-8 ( $h^2=82,4\%$ ), АК-3/АК-8 ( $h^2=80,8\%$ ), ряда липидных индексов - ЛПВП/ЛПНП ( $h^2=79,2\%$ ), ОБЛ/Л ( $h^2=75,4\%$ ), ОБЛ/КФ ( $h^2=72,4\%$ ), ЛЛ/Л ( $h^2=62,8\%$ ), а также отношение уровней циклических нуклеотидов - цАМФ/цГМФ ( $h^2=76,4\%$ ). Таким образом, результаты генетико-дисперсионного анализа объясняют выявленные в семьях детей с бронхиальной астмой одинаковые фенотипические уровни многих изучаемых метаболитов с позиции генетической детерминации и позволяют количественно охарактеризовать вклад наследственных факторов в общую фенотипическую диспер-

сию величин биохимических признаков.

Поиск фенотипических маркёров бронхиальной астмы, т.е. метаболических признаков, для которых обнаружено высокозначимое различие средних значений метаболитов в альтернативных группах "здоровые дети" и "дети с БА", выявил довольно большое количество анализируемых признаков, удовлетворяющих поставленному условию. У 11 из них величина критерия различия  $t$  превышала 8,0 ( $P < 0,001$ ). Среди обнаруженных предикторов преобладали индексы исходных признаков. Нами проведено изучение генетических ассоциаций анализируемых метаболитов с бронхиальной астмой. Общее число признаков, генетически ассоциированных с БА, составило около 90. Среди них, как и среди фенотипических маркёров, преобладали индексы. Из всего множества признаков следует выделить фосфатидилсерин (ФС), который высокозначимо генетически ассоциирован с бронхиальной астмой ( $t=7,17$ ;  $P < 0,001$ ), а также является составным элементом генетически ассоциированных с заболеванием метаболических индексов.

Обращает на себя внимание ключевая роль ОФЛ плазмы крови, которые в системе индексов образуют признаки, высокодостоверно генетически ассоциированные с бронхиальной астмой, включая отношение с ФС, а также несущие информацию о состоянии клеточных мембран (ОФЛ/СФМ и ОФЛ/ОХ). Свидетельством важной функциональной значимости ОФЛ плазмы крови в патогенезе БА является не только их метаболическая активность, но и тесная связь с параметрами внешнего дыхания. Нами установлен важный факт наличия у пробандов обратной корреляционной связи между уровнем ОФЛ плазмы крови и жизненным индексом ( $r = -0,88$ ), а также относительным показателем максимальной вентиляции лёгких ( $r = -0,83$ ), характеризующих состояние бронхиальной проходимости ( $P < 0,001$ ).

В качестве предикторов бронхиальной астмы мы отобрали высоконаследуемые (по величине  $h^2$ ) фенотипические маркёры (со значительным различием их величин в альтернативных состояниях "здоровые" - "больные"). Обобщённые данные по характеристике выявленных метаболических маркёров бронхиальной астмы представлены в таблице 1. Полученные результаты показывают высокую информативность в качестве предикторов бронхиальной астмы исходных аминокислотных признаков (АК-3, АК-2, АК-7, АК-8), но в большей степени - их индексов (АК-3/АК-8, АК-3/АК-7, АК-2/АК-7, АК-2/АК-8). Информативными являются также липидные индексы (ОФЛ/ЛЛ, ЛЛ/Л, ОФЛ/КФ) и исходные метаболиты липидного обмена (ЛЛ, Л, КФ).

Таблица 1  
Комплексная характеристика наиболее информативных метаболических маркёров бронхиальной астмы по результатам клинико-генетического анализа

N по рангу	Исучаемый признак (исходный или индекс)	Величина критерия t по Стьюденту фенотипического различия у здоровых и лиц с БА	2 h (в %)	Генетическая ассоциация признака с БА
1.	AK-3	16.20	69.4	нет
2.	AK-3/AK-8	15.08	80.8	нет
3.	AK-3/AK-7	13.92	50.0	да
4.	AK-2/AK-7	12.08	53.0	да
5.	AK-2/AK-8	11.40	82.4	да
6.	AK-2	11.33	68.2	да
7.	AK-7	10.80	46.3	да
8.	ОФЛ/ЛЛ	10.53	51.2	нет
9.	ЛЛ/Л	10.26	62.8	да
10.	AK-8	10.00	83.2	нет
11.	AK-2/AK-6	9.45	83.8	да
12.	ОФЛ/КФ	9.04	72.4	да
13.	ЛЛ	6.92	37.6	нет
14.	Л	6.14	67.5	нет
15.	КФ	5.78	41.5	да

Примечание: в таблице приведены признаки с различием в альтернативных группах здоровых и больных бронхиальной астмой при  $P < 0.001$

**И з у ч е н и е ф е н о т и п и ч е с к о й с т р у к т у р ы п р е д р а с п о л о ж е н н о с т и к б р о н х и а л ь н о й а с т м е у д е т е й .** Многомерное фенотипирование проведено в рамках четырёх построенных моделей, для которых использованы следующие наиболее информативные и патогенетически значимые маркёры. Пространство признаков 1-й модели включало исходные липидные метаболиты плазмы крови - фосфатидилхолин (Л), лизофосфатидилхолин (ЛЛ) и кефалин (КФ). Построение 2-й модели основано на использовании индексов четырёх исходных липидных метаболитов - ОФЛ/ЛЛ, ЛЛ/Л и ОФЛ/КФ. В основу 3-й модели были положены значения

3-х фракций свободных аминокислот плазмы крови, включавших в себя пять метаболитов, - АК-2 (гистидин+триптофан), АК-3 (лизин) и АК-7 (валин+аланин). Информативные индексы четырёх фракций свободных аминокислот, ассоциированные с БА, - АК-2/АК-7, АК-3/АК-7 и АК-3/АК-8 составили пространство признаков 4-й структурной модели наследственного предрасположения к бронхиальной астме у детей.

Проведенное многомерное фенотипирование с тестированием 4-х систем выявленных метаболических маркёров обнаружило наличие фенотипической гетерогенности выборки обследуемых лиц, проявившейся в идентификации фенокластов, по разному соотносящихся с развитием бронхиальной астмы. Нами обнаружены: 1) основные предрасполагающие к БА классы; 2) условно предрасполагающие и 3) резистентные, т. е. непредрасполагающие к развитию БА фенотипические классы. Содержательный анализ основных предрасполагающих к бронхиальной астме фенотипических классов позволил дифференцированно охарактеризовать входящих в их состав лиц с клинических позиций, включая форму и характер течения заболевания, сроки манифестации, результаты аллергологического обследования, показатели иммунного статуса, данные вторичного прогноза, другие признаки.

Сравнительная характеристика построенных структурных моделей предрасположения к бронхиальной астме у детей дала основание считать, что наиболее эффективной в плане классификации обследуемых лиц по системам заданных маркёров относительно бронхиальной астмы является 3-я модель. В рамках 3-й (аминокислотной) модели выявлены две основные патогенетические формы предрасположенности к БА.

Условно обозначенная нами первая патогенетическая форма предрасположения к бронхиальной астме (таблица 2) встречается только у мальчиков и характеризуется большей частотой больных с БА среди родственников 1-й степени родства, манифестацией заболевания преимущественно в возрасте до 3-х лет (средний возраст начала заболевания 2,8 года), тенденцией к тяжёлому течению и высокой вероятностью неблагоприятного исхода, а также значительной частотой медикаментозной аллергии, резко положительных (+++) и очень резко положительных (++++) результатов кожного тестирования с эпидермальными аллергенами, низкой встречаемостью синдрома неспецифической бронхиальной гиперреактивности.

Вторая патогенетическая форма предрасположения к бронхиальной астме отличается одинаковым распределением по полу среди пробандов, меньшим накоплением в семьях больных детей родственников

Таблица 2

Сравнительная характеристика основных патогенетических форм предрасположенности к бронхиальной астме у детей

п/п	Клинико-anamnestические и лабораторно-функциональные признаки	Первая форма		Вторая форма		P< 1-2
		n	M±m (%)	n	M±m (%)	
1.	Пол пробандов мальчики	64	100±0	67	50.7±4.4	0.001
	девочки	0	0±0	65	49.3±4.4	0.001
2.	Средний возраст пробандов	64	5.8±0.4	132	7.9±0.3	0.001
3.	Наличие БА у родственников 1-й степени родства					
	есть	22	34.4±6.0	25	18.9±3.4	0.05
	нет	42	65.6±6.0	107	81.1±3.4	0.05
4.	Медикаментозная аллергия					
	есть	31	48.4±6.3	40	30.3±4.0	0.05
	нет	33	51.6±6.3	92	69.7±4.0	0.05
5.	Синдром неспецифической бронхиальной гиперреактивности					
	есть	5	7.8±3.4	32	24.2±3.7	0.01
	нет	59	92.2±3.4	100	75.8±3.7	0.01
6.	Манифестация заболевания					
	до 3 лет	38	59.4±6.2	42	31.8±4.1	0.001
	после 3 лет	26	40.6±6.2	90	68.2±4.1	0.001
7.	Средний возраст начала заболевания	64	2.8±0.3	132	3.9±0.2	0.01
8.	Пробы с эпидермальными аллергенами					
	результат +++; ++++	10	15.9±4.6	6	4.8±1.8	0.05
	другие результаты	53	84.1±4.6	119	95.2±1.8	0.05
9.	ЦАМФ в плазме крови					
	<10.1 нмоль/л	33	76.7±6.5	48	61.5±5.5	0.1; но>0.05
	>10.1 нмоль/л	10	23.3±6.5	30	38.5±5.5	0.1; но>0.05
10.	ЦГМФ в плазме крови					
	< 4.3 нмоль/л	9	22.0±6.5	47	61.8±5.6	0.001
	> 4.3 нмоль/л	32	78.0±6.5	29	38.2±5.6	0.001
11.	Катамнез 3 года					
	оценка состояния 1-3 балла	37	59.7±6.3	60	45.5±4.3	0.1; но>0.05
	оценка состояния 4-5 баллов	25	40.3±6.3	72	54.5±4.3	0.1; но>0.05

с бронхиальной астмой, более поздней манифестацией заболевания (средний возраст начала болезни 3,9 года), более лёгким течением и благоприятным исходом, значительно меньшей частотой медикаментозной аллергии и положительных результатов кожного тестирования с эпидермальными аллергенами, высокой частотой у пробандов синдрома неспецифической бронхиальной гиперреактивности. Таким образом, первая патогенетическая форма предрасположения к бронхиальной астме отличается от второй более выраженной атопической реактивностью на фоне значительного наследственного отягощения по аллергии.

Состояние обмена аминокислот крови и тканей - информативный критерий ранних проявлений нарушения метаболизма белка при аллергических заболеваниях, в том числе, и при бронхиальной астме (И. И. Балаболкин с соавт., 1975; Н. Т. Гогов, 1987). Обнаруженная нами генетически детерминированная закономерность распределения величин содержания в плазме крови свободных аминокислот в семьях, отягощённых по бронхиальной астме, с учётом идентификации предрасполагающих к БА фенотипических классов на основе использования высоконаследуемых аминокислотных маркёров позволяют предположить возможный механизм реализации наследственного предрасположения к бронхиальной астме на уровне обмена аминокислот и связанной с ними системы медиаторов аллергии (гистамина и серотонина).

В дополнение к двум основным формам мы выделили четыре варианта предрасположения к бронхиальной астме в рамках липидной модели. Существенным дифференциальным признаком их идентификации служит высокий или низкий уровень лизолецитина (ЛЛ) в плазме крови у пробандов в сочетании с значительной или умеренной степенью выраженности атопической реактивности. Выявленные варианты углубляют представления о структуре предрасположенности к БА у детей. 1-ый вариант встречается только у мальчиков и характеризуется среднетяжёлым и тяжёлым течением заболевания, высокой частотой положительных диагностических проб с пищевыми аллергенами. 2-ой вариант также характерен для мальчиков, бронхиальная астма у которых, как правило, возникает в возрасте до 3-х лет. Два других дополнительных варианта предрасположенности к БА встречаются как у мальчиков, так и у девочек. 3-й вариант в отличие от 1-го характеризуется минимальным показателем положительных диагностических проб с пищевыми аллергенами. Отличительными чертами 4-го варианта предрасположенности к БА в рамках липидной модели являются раннее



начало заболевания, относительно высокая частота лёгкого течения его, очень низкий показатель положительных диагностических проб с пыльцевыми аллергенами, выраженный в наибольшей степени дисбаланс в содержании циклических нуклеотидов плазмы крови.

**Исследование информативности выявленных маркёров для первичного прогноза БА у детей.** Использование последовательного статистического анализа дало возможность оценить прогностическую ценность изучаемых предикторов развития бронхиальной астмы у детей, охарактеризовать градации признаков и установить для каждой градации диагностический коэффициент. Из клинических признаков наиболее информативными оказались - пищевая аллергия, экссудативно-катаральный диатез, медикаментозная аллергия, патологическое течение беременности у матери. Мера информативности по Кульбаку указанных признаков соответственно составила: 3,751; 3,701; 3,268 и 2,400. Данные предикторы предрасположения к БА у детей, несмотря на их высокую информативность, не являются специфическими (наблюдаются и при другой патологии) и при первичном прогнозе должны быть использованы в тесной связи с выявленными метаболическими маркёрами бронхиальной астмы.

В процессе исследования выявлена высокая информативность по Кульбаку метаболических и, прежде всего, аминокислотных признаков. Для таких маркёров, как АК-3/АК-8, АК-3, АК-2/АК-7, АК-3/АК-7, АК-2/АК-8, АК-2 мера информативности была максимальной и составила от 2,900 до 3,875. К этой группе предикторов примыкают ещё 6 аминокислотных признака, имеющих высокую прогностическую ценность (мера информативности оказалась равной от 2,050 до 2,557). Изучение распределения величин высоконаследуемых фенотипических маркёров у детей в альтернативных состояниях "болен БА" или "здоров" обнаружило наличие по ряду рассматриваемых признаков диапазонов значений, характерных только для детей, больных бронхиальной астмой, и отсутствующих у здоровых детей. Подобные диапазоны величин маркёров мы условно обозначили как "критические" диапазоны значений предикторов, наличие которых наглядно иллюстрирует связь характеристик данных фенотипических признаков у конкретных субъектов с предрасположением и развитием у них бронхиальной астмы.

С целью донозологической диагностики нами с использованием метода Вальда были исследованы три варианта прогностических таблиц, включавших в себя 6 наиболее информативных клинико-anamnestи-

ческих признаков и выявленных метаболических предикторов БА, мера информативности по Кульбаку у которых превышала 0,500. "Комбинированный" вариант таблицы предусматривал использование комплекса аминокислотных и липидных маркёров. "Аминокислотный" и "липидный" варианты в отдельности характеризуются большей доступностью для применения в лечебно-профилактических учреждениях. Сравнительный анализ показал, что наиболее приемлемым и эффективным для первичного прогноза бронхиальной астмы явился "аминокислотный" вариант прогностической таблицы, включающий 6 клинико-anamnestических и 17 метаболических признаков. Использование предлагаемой прогностической таблицы позволяет в 85% случаев получить определённый ответ о состоянии здоровья обследуемых лиц. При этом, у каждого 9 человек из 10 с помощью таблицы возможна правильная идентификация здоровых и больных бронхиальной астмой (или лиц с высоким риском развития заболевания). Принципиальным отличием разработанного нами метода первичного прогноза бронхиальной астмы у детей является отсутствие аналога, т.к. для целей прогноза использованы впервые выявленные высоконаследуемые метаболические маркёры. Результаты проведенного исследования являются основой для реализации практических программ первичного прогноза и первичной адресной профилактики бронхиальной астмы среди различных контингентов детей.

**Исследование информативности выявленных маркёров для вторичного прогноза БА у детей.** Наряду с разработкой клинко-лабораторных моделей и созданием нового метода первичного прогноза бронхиальной астмы у детей, нами проведено исследование по выявлению информативных критериев для вторичного прогноза заболевания. Анализ состояния здоровья пробандов с учётом анамнеза 3-х лет выявил целый комплекс высокоинформативных предикторов неблагоприятного исхода бронхиальной астмы. Так, число пробандов с неудовлетворительным прогнозом на фоне тяжёлого течения заболевания было в 7,4 раза выше в сравнении с больными из группы благоприятного прогноза ( $P < 0,001$ ). При неблагоприятном исходе не встретилось ни одного больного с лёгким течением БА. Смешанную форму бронхиальной астмы как правило наблюдали у пробандов с неблагоприятным прогнозом (в 19 раз чаще в сравнении с альтернативной группой,  $P < 0,001$ ). Наличие неспецифической гиперреактивности бронхов негативно сказывалось на динамике заболевания и отмечалось в 2/3 случаев у детей с неблагоприятным прогнозом, что в 2 раза чаще

чем при удовлетворительном исходе болезни. К важным критериям неблагоприятного прогноза у детей с бронхиальной астмой следует отнести наличие в анамнезе у больных до развития заболевания обструктивного синдрома на фоне частых ОРВИ ( $P < 0,001$ ).

Среди лабораторно-функциональных данных в группе высокоинформативных предикторов неблагоприятного краткосрочного прогноза заболевания обнаружены три метаболических признака и все они - аминокислотные. Индекс АК-2/АК-8 [(гистидин+триптофан)/(треонин+глютамин+цистеин)] оказался информативным как в моделях первичного, так и вторичного прогноза. К высокоинформативным прогностическим критериям следует отнести кроме метаболических признаков, два доступных на практике показателя пневмотахометрии, характеризующие бронхиальную проходимость. Дети с неудовлетворительным исходом БА при базовом обследовании имели сниженные параметры отношения выдоха к вдоху за 1 секунду и величину максимального односекундного выдоха в сравнении с пробандами с удовлетворительным вторичным прогнозом (по обоим критериям  $P < 0,001$ ). Сниженный уровень циклического АМФ в плазме крови у пробандов при первоначальном комплексном обследовании также служит прогностическим признаком неудовлетворительного исхода бронхиальной астмы.

Увеличение до 5 лет и более активного диспансерного наблюдения за детьми с БА заметно способствует положительной динамике в состоянии больных, проявляющейся значительным возрастанием количества пациентов с благоприятным исходом (до 69,6% от общего числа детей с БА,  $P < 0,001$ ). При долгосрочном прогнозе БА у детей, как и при изучении анамнеза в течение 3-х лет, наибольшей прогностической ценностью из клинических признаков обладают степень тяжести, форма заболевания, неспецифическая гиперреактивность бронхов у больных, обструктивный синдром до манифестации бронхиальной астмы. У пробандов с неблагоприятным долгосрочным прогнозом в 2/3 случаев имело место тяжелое течение БА, отсутствовали больные с легким течением болезни, в 10 раз чаще отмечалась смешанная форма заболевания. Наличие ДРС сопутствует неудовлетворительному исходу у каждого 3-го больного и наблюдается в 2 раза чаще в сравнении с детьми, имевшими благоприятный исход БА ( $P < 0,01$ ). Прогностически неблагоприятными факторами, влияющими на интегральную оценку состояния здоровья больных БА в течение 5-ти летнего наблюдения за ними являются не только ДРС, но и наличие других аллергических заболеваний. У больных с неудовлетворительным исходом БА

длительность заболевания на момент комплексного обследования оказалась большей, чем у детей с благоприятным прогнозом ( $P < 0,02$ ).

Выявление информативных предикторов неблагоприятного долгосрочного прогноза среди лабораторно-инструментальных показателей позволило нам заключить, что наиболее значимыми из них следует считать два признака - уровень циклического АМФ в плазме крови и относительное содержание моноцитов в крови при исходном обследовании. У пробандов с неблагоприятным прогнозом средний уровень цАМФ в плазме крови составил  $5,83 \pm 0,80$  нмоль/л, а относительное содержание моноцитов в крови -  $4,27 \pm 0,2\%$ . В альтернативной группе детей вышеуказанные предикторы были соответственно равны:  $11,37 \pm 1,31$  нмоль/л,  $P < 0,001$  и  $5,31 \pm 0,2\%$ ,  $P < 0,001$ . Низкие показатели пневмотахометрии - величина отношения выдоха к вдоху за 1 секунду, а также значение максимального одисекундного выдоха, полученные при исходном обследовании, также могут быть включены в комплексы предикторов неудовлетворительного прогноза заболевания при сроке наблюдения за больными 5 лет.

С целью большей объективизации и количественной оценки информативности выявленных критериев для разработки метода индивидуального вторичного прогноза бронхиальной астмы у детей нами изучено распределение величин и частот анализируемых предикторов в альтернативных группах пробандов (с благоприятным и неблагоприятным исходом заболевания) в зависимости от пола. Результаты проведенного исследования представлены в таблице 3. Полученные данные показывают существенные различия величин информативности целого ряда клинико-лабораторных признаков при благоприятном и неблагоприятном исходе бронхиальной астмы у больных девочек и мальчиков.

По результатам проведенного исследования нами разработаны формализованные карты для индивидуального вторичного прогноза заболевания дифференцированно для девочек и мальчиков, страдающих бронхиальной астмой. Предлагаемый способ прогнозирования исходов бронхиальной астмы позволяет у больных с определенным ответом, рассчитанным по прогностическим таблицам, в 9 случаях из 10 правильно идентифицировать исход заболевания. Отличием разработанного метода от других является использование как клинико-anamnestических и инструментально-функциональных критериев, так и выявленных высоконаследуемых метаболических маркеров бронхиальной астмы и учёт существенных половых различий предлагаемых предикторов вторичного прогноза заболевания у детей.

Таблица 3

Сравнительная характеристика величин информативности по Кульбаку ряда клинико-лабораторных показателей при благоприятном и неблагоприятном исходе бронхиальной астмы у детей в зависимости от пола

№ п/п	Исследуемые признаки	Девочки	Мальчики
<u>Клинико-анамнестические признаки:</u>			
1.	Наследственное отягощение по аллергическим заболеваниям	0.344	0.092
2.	Прямое отягощение по атопии	0.733	0.078
3.	Характер течения беременности у матери пробандов	0.125	0.185
4.	Характер течения родов у матери	0.153	0.019
5.	Характер питания матери пробандов во время беременности и лактации	0.346	0.150
6.	Экссудативно-катаральный диатез	0.078	0.897
7.	Сопутствующие аллергические заболевания у пробандов	0.405	0.093
8.	Медикаментозная аллергия	0.071	0.252
9.	Частые ОРВИ (более 4-х раз в году)	0.130	0.476
10.	Обструктивный синдром при ОРВИ	0.770	0.885
11.	Возраст манифестации заболевания	0.137	0.257
12.	Длительность болезни	0.504	0.049
13.	Форма бронхиальной астмы	2.357	0.289
14.	Течение бронхиальной астмы	3.403	2.657
15.	Синдром неспецифической бронхиальной гиперреактивности	1.451	0.629
<u>Лабораторно-функциональные признаки:</u>			
16.	Результаты кожного тестирования с эпидермальными аллергенами	0.096	0.224
17.	Содержание лейкоцитов в крови	0.228	0.344
18.	Уровень моноцитов в крови	0.303	0.228
19.	ПТМ-выдох (% от должных величин)	0.762	0.771
20.	ПТМ-выдох/вдох (%от должных величин)	1.543	0.408
21.	Содержание ЦАМФ в плазме крови	0.531	1.121
22.	Уровень АК-8 в плазме крови	0.355	0.714
23.	АК-4/АК-8	0.564	1.181
24.	АК-2/АК-8	0.566	0.700
25.	АК-5/АК-8	0.753	0.579
26.	Фенотип гаптоглобина	0.082	0.183

## В В О Д Ы

1. Наиболее информативные генетические и высоконаследуемые фенотипические маркёры бронхиальной астмы связаны с обменом основных медиаторов аллергии (гистамина и серотонина) на уровне их метаболитических предшественников - аминокислот гистидина и триптофана.

2. Изучение структуры предрасположенности к бронхиальной астме у детей в информативных пространствах выявленных высоконаследуемых метаболитических маркёров заболевания позволило обосновать существование двух основных патогенетических форм предрасположенности к бронхиальной астме у детей.

3. Первая форма предрасположения к бронхиальной астме встречается только у мальчиков и характеризуется накоплением больных с бронхиальной астмой среди родственников 1-й степени родства, манифестацией заболевания преимущественно в возрасте до 3-х лет, тенденцией к тяжёлому течению и высокой вероятностью неблагоприятного вторичного прогноза, а также значительной частотой медикаментозной аллергии, резко положительных и очень резко положительных результатов кожного тестирования с эпидермальными аллергенами, низкой встречаемостью синдрома неспецифической бронхиальной гиперреактивности.

4. Вторая форма предрасположения к бронхиальной астме отличается одинаковым распределением по полу среди пробандов, меньшим накоплением в семьях больных детей родственников с бронхиальной астмой, манифестацией заболевания наиболее чаще в возрасте старше 3-х лет, более лёгким течением и благоприятным вторичным прогнозом, значительно меньшей частотой медикаментозной аллергии и положительных результатов кожного тестирования с эпидермальными аллергенами, высокой частотой у пробандов синдрома неспецифической бронхиальной гиперреактивности.

5. Гипотеза о возможном механизме реализации наследственного предрасположения к бронхиальной астме на уровне генетически детерминированных особенностей распределения показателей обмена ряда аминокислот подтверждается содержательным анализом клинико-лабораторных данных и существованием "критических" диапазонов значений наиболее информативных аминокислотных предикторов.

6. Структурные модели предрасположенности, построенные в рамках различных систем высоконаследуемых метаболических маркёров имеют закономерное соответствие, свидетельствующее о единой генетической детерминации выявляемых структур фенотипических классов, предрасполагающих к бронхиальной астме.

7. Помимо основных патогенетических форм объективно выделяются четыре дополнительных варианта предрасположения к бронхиальной астме у детей в рамках липидной модели, характеризующихся высоким или низким содержанием лизолецитина в плазме крови у пробандов с высокой или низкой степенью выраженности аллергической реактивности (атопии).

8. Дополнительными маркёрами повышенного риска развития бронхиальной астмы у детей являются: принадлежность к группе крови MN, медленный тип ацетилирования, наличие фенотипа Нр 2-2, сочетание принадлежности обследуемых к В(3) или АВ(4) группам крови с фенотипом Нр 2-2.

9. Для семей, отягощённых по бронхиальной астме, характерно сосредоточение лиц с фенотипом Нр 2-2 и наличием эритроцитарного антигена В, что может свидетельствовать о включении гена Нр<sup>В</sup> вместе с геном В в общую полигенную систему, ответственную за механизм наследственного предрасположения к бронхиальной астме.

10. Для прогностических целей важен учёт заболевания бронхиальной астмой у матери и отягощение по материнской линии по атопии в целом. Пробанды из семей с прямой наследственной отягощённостью чаще рождаются у женщин от повторных беременностей и родов в сравнении с больными из семей без прямой отягощённости по атопии.

11. Разработанные клиничко-лабораторные модели и метод первичного прогноза бронхиальной астмы у детей являются основой для реализации практических программ первичного прогноза и первичной адресной профилактики бронхиальной астмы среди различных контингентов детей.

12. Информативность предикторов вторичного прогноза бронхиальной астмы у детей существенно различна для девочек и мальчиков.

## П РА К Т И Ч Е С К И Е Р Е К О М Е Н Д А Ц И И

1. При формировании на этапе детской поликлиники (участковым педиатром, врачом-пульмонологом или аллергологом) первичной груп-

пы риска по развитию бронхиальной астмы у детей необходимо в качестве факторов риска комплексно использовать выявленные в проведенном исследовании наиболее информативные клинико-anamnestические признаки: наличие пищевой аллергии, экссудативно-катарального диатеза, медикаментозной аллергии, осложнений перинатального периода развития в виде патологического течения беременности.

2. Скрининг популяции по указанным выше предикторам заболевания следует проводить селективно, прежде всего, у детей с наследственной отягощенностью по БА, с рецидивирующим обструктивным синдромом, особо выделив при этом мальчиков, как наиболее угрожаемых лиц по развитию у них бронхиальной астмы.

3. На последующих этапах специализированной помощи (в аллергологических стационарах и диагностических центрах) с целью выявления контингента повышенного риска в дополнение к клинико-anamnestическим признакам необходимо детализировать фенотипическую характеристику обследуемых лиц по ряду систем наследственного полиморфизма. При этом следует считать наиболее вероятными для развития бронхиальной астмы такие фенотипические особенности, как принадлежность к группе крови MN, медленный тип ацетилирования, фенотип Нр 2-2, сочетание принадлежности обследуемых к В(3) или АВ(4) группам крови и наличия фенотипа Нр 2-2.

4. В соответствии с разработанной нами структурной моделью наследственного предрасположения к бронхиальной астме по величине маркерных признаков (относительному содержанию в плазме крови фракций свободных аминокислот, содержащих гистидин+триптофан, лизин, валин+аланин) необходимо классифицировать индивидуума с риском развития бронхиальной астмы, выявленного на предыдущих этапах, т.е. установить патогенетическую форму предрасположения к заболеванию в рамках двух основных предрасполагающих к бронхиальной астме фенотипических классов. При этом рекомендуется в качестве дифференциальных критериев использовать установленные значения относительного содержания в плазме крови аминокислотных маркеров в диапазоне  $M \pm 1\sigma$  (в %):

а) при выявлении у детей величин маркерных признаков в пределах

гистидин+триптофан	лизин	валин+аланин
8,94-11,50	9,94-13,76	7,93-11,57

представленных интервалов- следует прогнозировать наличие у обследуемых лиц



первой патогенетической формы предрасположения к БА ( в фенотипическом классе находятся только мальчики), характеризующейся наличием высокой степени аллергической реактивности (атопии), значимым наследственным отягощением по аллергии преимущественно по материнской линии, с более ранней манифестацией заболевания ( в основном до 3-х лет), низкой встречаемостью синдрома неспецифической гиперреактивности бронхов, тенденцией к тяжёлому течению и высокой вероятностью неблагоприятного исхода бронхиальной астмы.

б) при выявлении у детей значений маркёрных признаков в других указанных пределах

- необходимо про-	гистидин+триптофан	лизин	валин+аланин
гнозировать нали-			
чие у обследуемых	5,43-8,85	7,14-11,80	9,90-14,28
лиц второй основной			

патогенетической формы предрасположения к БА, отличающейся от вышеуказанной равным соотношением мальчиков и девочек, меньшей степенью влияния наследственных факторов на аллергическую реактивность, манифестацией заболевания в возрасте старше 3-х лет, значительным учащением синдрома неспецифической гиперреактивности бронхов, более лёгким течением и благоприятным исходом заболевания.

5. С целью первичного прогноза бронхиальной астмы у детей рекомендуем использование "критических" диапазонов значений наиболее информативных аминокислотных предикторов, характерных для больных БА или лиц с высоким риском развития заболевания, и отсутствующих у здоровых детей. Для этого при скрининге необходимо определить уровень фракций свободных аминокислот плазмы крови, содержащих гистидин+триптофан (1), лизин(2), валин+аланин (3), треонин+глутамин+цистеин (4) с последующим расчётом отношения 1-го показателя к 3-му; 1-го к 4-му; 2-го к 3-му; 2-го показателя к 4-му и при значении отношения 1-го показателя к 3-му, равному от 0,205 до 0,620; 1-го показателя к 4-му, равного от 0,070 до 0,171; 2-го показателя к 3-му, равного от 0,270 до 0,713; 2-го показателя к 4-му, равного от 0,112 до 0,198<sup>0</sup> включительно прогнозируют угрозу развития бронхиальной астмы у детей.

6. Для повышения надёжности и объективизации первичного прогноза бронхиальной астмы предлагается разработанная нами формализованная карта (прогностическая таблица), включающая в себя 6 клинико-anamnestических и 17 метаболических (аминокислотных) признаков, высоко ассоциированных с развитием бронхиальной астмы.

7. Вторичный прогноз бронхиальной астмы у детей рекомендуется осуществлять дифференцированно для девочек и мальчиков с использованием разработанных формализованных карт. Наиболее значимыми предикторами неблагоприятного прогноза следует считать: а) у девочек - тяжёлое течение БА, смешанную форму заболевания, снижение показателя ПГМ-выдох/вдох (в % от должных величин) ниже 85%, наличие синдрома неспецифической бронхиальной гиперреактивности, обструктивный синдром при ОРВИ в анамнезе; б) у мальчиков - тяжёлое течение БА, величину индекса  $AK-4/AK-8$  в пределах 0,226 и более, уровень цАМФ в плазме крови в пределах 2,0-8,0 нмоль/л, экссудативно-катаральный диатез с трансформацией в детскую экзему, обструктивный синдром при ОРВИ в анамнезе.

### СПИСОК РАБОТ,

#### опубликованных по теме диссертации

1. Значение некоторых неблагоприятных факторов в формировании бронхиальной астмы у детей // Съезд педиатров БССР, 4-й: Тез. докл. - Минск, 1981. - С. 164-165 (в соавт. с Л. П. Томовой, В. Я. Белецкой).
2. Некоторые генетические аспекты изучения бронхиальной астмы у детей // Съезд педиатров БССР, 4-й: Тез. докл. - Минск, 1981. - С. 165-166 (в соавт. с Л. П. Томовой, В. Н. Ростовцевым).
3. Соотношение уровней липопротеидов и фенотипа гаптоглобина в семьях больных бронхиальной астмой // Клиническая и экспериментальная аллергология и иммунология. - Каунас, 1981. - С. 65-66.
4. Генетическое сцепление липидных признаков с бронхиальной астмой // Съезд генетиков и селекционеров БССР, 4-й: Тез. докл. - Минск, 1981. - Ч. 2. - С. 82 (в соавт. с Т. Н. Суковатых, В. Н. Ростовцевым).
5. Клинико-генетические особенности и характеристика липидного обмена у детей с дермореспираторным синдромом // Патогенез и терапия кожных и венерических заболеваний. - Минск, 1982. - С. 117-118.
6. Генеалогическо-статистический метод в изучении предрасположенности к аллергическим заболеваниям у детей // Белорусск. иммунологич. конф., 1-я: Тез. докл. - Витебск, 1982. - С. 184-185.
7. Изучение некоторых генетических маркёров у детей с бронхиальной астмой и их родителей // Белорусск. иммунологич. конф., 1-я: Тез. докл. - Витебск, 1982. - С. 185-186 (в соавт. с Г. Е. Резник,

В. А. Русакович).

8. Содержание циклических нуклеотидов в плазме крови у детей, больных бронхиальной астмой, и их родственников // Всесоюз. съезд детских врачей, 11-й: Тез. докл. - М., 1982. - С. 281 (в соавт. с Т. Н. Суковатых, В. А. Русакович, И. В. Лившиц).

9. Обмен липидов у детей при бронхиальной астме и их родителей // Возрастные особенности детского организма в норме и патологии. - Л., 1982. - С. 92-96 (в соавт. с В. Н. Ростовцевым, Л. П. Томовой, В. Я. Белецкой, Г. Е. Резник).

10. Эфиры холестерина в семьях с бронхиальной астмой // Возрастные особенности детского организма в норме и патологии. - Л., 1982. - С. 127-130 (в соавт. с Л. П. Томовой, Т. Н. Суковатых, В. Н. Ростовцевым, В. Я. Белецкой, Г. Е. Резник).

11. Характер распределений и число генов для некоторых липидов и фосфолипидов плазмы // Возрастные особенности детского организма в норме и патологии. - Л., 1982. - С. 183-186 (в соавт. с В. Н. Ростовцевым, Г. Е. Резник, И. В. Галецкой).

12. Изучение взаимосвязи некоторых показателей гуморального иммунитета и липидных признаков у детей с бронхиальной астмой // Всесоюз. науч. конф. "Иммунология и иммунопатологические состояния у детей". - М., 1983. - С. 144-145.

13. Семейно-генетическое исследование некоторых метаболитов липидного обмена при бронхиальной астме у детей // Всесоюз. съезд мед. генетиков, 1-й: Тез. докл. - М., 1983. - С. 62-63.

14. Ассоциация некоторых генетических маркёров с результатами кожных диагностических проб при бронхиальной астме у детей // Съезд педиатров Эстонской ССР, 12-й: Тез. докл. - Таллинн, 1985. - Т. 2. - С. 6-7.

15. Семейное исследование бронхиальной астмы. Сообщение 2. Анализ содержания эфиров холестерина и спектра липопротеидов плазмы крови // Рукопись депонирована в ВНИИМИ МЗ СССР, N 10465-85. - М., 1985. - 13 с. МРЖ, 1986. - Разд. 2. - N 2. - Реф. 484.

16. Внутрисемейные особенности обмена циклических нуклеотидов как один из возможных факторов реализации наследственного предрасположения к бронхиальной астме // Актуальные вопросы клинической и экспериментальной аллергологии и иммунологии. - Каунас, 1986. - С. 84-85 (в соавт. с Т. Н. Суковатых).

17. Изучение влияния наследственной отягощённости по атопии на показатели липидного спектра крови у детей с бронхиальной астмой

- и их родителей // Регуляторно-приспособительные механизмы в норме и патологии. - Д., 1986. - С. 24-25.
18. К изучению механизма наследственного предрасположения к бронхиальной астме // Съезд Белорусского общества генетиков и селекционеров, 5-й: Тез. докл. - Горки, 1986. - Ч. 2. - С. 89-90.
19. Определение содержания общего иммуноглобулина Е плазмы крови для идентификации варианта патогенеза бронхиальной астмы у детей // Республиканский съезд врачей-лаборантов БССР, 3-й: Тез. докл. - Минск, 1986. - С. 159-160 (в соавт. с Т. Н. Суковатых).
20. Некоторые вопросы семейного исследования бронхиальной астмы // Педиатрия. - 1986. - N 12. - С. 19-23 (в соавт. с Т. Н. Суковатых, В. Н. Ростовцевым, Г. Е. Резник, С. М. Король).
21. Свободные аминокислоты плазмы крови у родственников детей, страдающих бронхиальной астмой // Здоровье Белоруссии. - 1987. - N 3. - С. 6-9 (в соавт. с Т. Н. Суковатых, В. Н. Ростовцевым).
22. О взаимосвязи уровня простагландинов с показателями липидного обмена у детей, больных бронхиальной астмой // Всесоюз. конф. "Актуальные проблемы аллергии в педиатрии": Тез. докл. - М., 1987. - Ч. 1. - С. 125 (в соавт. с Г. А. Шишко, В. А. Русакович).
23. Генетическая структура системы АВО и гаптоглобина у детей, больных бронхиальной астмой // Здоровье Белоруссии. - 1987. - N 8. - С. 9-12.
24. О некоторых показателях иммунологического гомеостаза и липидного обмена у детей, больных бронхиальной астмой // Регуляторно-приспособительные механизмы в норме и патологии. - Д., 1987. - С. 25-27 (в соавт. с Т. Н. Суковатых).
25. Клинико-генетические подходы в решении задач профилактики аллергических заболеваний у детей // Съезд детских врачей Украинской ССР, 8-й: Тез. докл. - Тернополь, 1987. - С. 95.
26. Ассоциированные маркёры бронхиальной астмы и первичная профилактика аллергии у детей // Съезд педиатров БССР, 5-й: Тез. докл. - Гродно, 1987. - С. 82.
27. Опыт работы 22-й Минской городской детской поликлиники по всеобщей диспансеризации детского населения // Здоровье Белоруссии. - 1987. - N 12. - С. 45-49 (в соавт. с К. А. Никон, Т. И. Букатик).
28. Клинико-генетический анализ спектра липопротеидов плазмы крови детей, больных бронхиальной астмой // Вопр. охраны материнства и детства. - 1988. - N 3. - С. 75 (в соавт. с Т. Н. Суковатых).

29. Роль генетических и средовых факторов в детерминации уровня липопротеидов плазмы крови у детей, больных бронхиальной астмой, и у их родителей // *Здравоохранение Белоруссии*. - 1989. - № 3. - С. 14-18.

30. Значение донозологической клинико-генетической диагностики в организации медицинской помощи детям с бронхиальной астмой // *Симпозиум соц. стран по пробл. детск. пульмонологии, 15-й: Материалы*. - Киев, 1989. - С. 182-184 (в соавт. с Т. Н. Суковатых).

31. Оздоровление детей, проживающих на территории, подвергшейся радиационному воздействию: Метод. рекомендации / *МЗ БССР*. - Минск, 1990. - 30 с. (в соавт. с З. А. Севковской, Н. Г. Рысь, Л. Н. Астаховой).

32. Тактика реабилитации детей с бронхиальной астмой с учётом данных о вторичном прогнозе заболевания // *Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение больных*. - Минск, 1990. - С. 123-125.

33. Коррекция социальной дезадаптации у детей с бронхиальной астмой в условиях санаторных учреждений // *Организация лечебной и учебно-воспитательной работы в детских нетуберкулёзных санаториях и санаторно-лесных школах*. - М., 1990. - С. 122-123 (в соавт. с В. Ф. Жерносеком).

34. Многомерное фенотипирование и возможности выявления предрасполагающих к бронхиальной астме фенотипических классов // *Всесоюз. съезд мед. генетиков, 2-й: Тез. докл.* - М., 1990. - С. 69.

35. Особенности перинатального развития детей как факторы риска возникновения у них бронхиальной астмы // *Научные и организационно-методические аспекты снижения младенческой смертности*. - Минск, 1990. - С. 17-20.

36. Использование клинико-лабораторных показателей для вторичного прогноза бронхиальной астмы у детей с особенностями перинатального развития // *Научные и организационно-методические аспекты снижения младенческой смертности*. - Минск, 1990. - С. 20-23.

37. Донозологическая диагностика бронхиальной астмы у детей // *Всесоюз. конф. "Аллергические заболевания у детей": Тез. докл.* - Махачкала, 1991. - С. 54.

38. Структура наследственной предрасположенности к бронхиальной астме у детей // *Съезд Белорусского общества генетиков и селекционеров, 6-й: Тез. докл.* - Горки, 1992. - С. 107.

39. Особенности белкового состава плазмы крови у детей с бронхиальной астмой и их родителей // *Науч. съезд специалистов по клини-*

ческой лабораторной диагностике Республики Беларусь, 4-й: Тез. докл. - Гродно, 1992. - С. 31-32.

40. Метаболическая иммунодепрессия при бронхиальной астме // Науч. съезд специалистов по клинической лабораторной диагностике Республики Беларусь, 4-й: Тез. докл. - Гродно, 1992. - С. 33-34.

---

Подписано к печати 12.11.92 Формат 60x84/16 Объем 2,0 печ.л.  
Тираж 130 Заказ 161 Бесплатно

---

Отпечатано на ротопринтере БГУИВ Минск ул. П.Бровки д. 3

9





9