

ОСОБЛИВОСТІ КОНТРОЛЮВАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ АТОПІЧНОЇ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ В ДІТЕЙ З ВРАХУВАННЯМ АЦЕТИЛЯТОРНОГО ПОЛІМОРФІЗМУ

Тарнавська С.І., Донська Т.В.

Буковинський державний медичний університет

Січкач І.Б.

КМУ «Обласна дитяча клінічна лікарня» м. Чернівці

Проведення комплексного клінічно-інструментального обстеження 31 дитини з atopічним фенотипом бронхіальної астми (БА) дозволило встановити, що наявність швидкого ацетиляторного статусу збільшувало атрибутивний ризик досягнення контрольованості захворювання на 55,0%, а повільного типу ацетилювання – на 25,0%. У дітей з швидким ацетиляторним фенотипом відзначено збільшення відносного ризику умовно задовільного рівня контролю астми на 67,1%, абсолютного ризику контролю захворювання – на 55,0%, при мінімальному кількості хворих, яких необхідно пролікувати для досягнення хоча б одного позитивного результату – 2.

Ключові слова: бронхіальна астма, діти, тип ацетилювання, контролювальна терапія.

Актуальність теми. Наразі основою лікувальної стратегії бронхіальної астми в дітей вважається протизапальна терапія, метою якої є досягнення контролю над захворюванням, а також попередження розвитку загрозливих для життя загострень та профілактика ускладнень [1, с. 39], які, як правило, розвиваються в разі тривалого та важкого перебігу хвороби.

Загальноприйнятим «золотим» стандартом лікування atopічного фенотипу астми – це інгаляційні глюкокортикостероїди (ІГКС), які можна використовувати як у вигляді монотерапії, так і в комбінації з пролонгованими β_2 -агоністами або інгібіторами антилейкотрієнових рецепторів [2, 3, с. 21,4, с. 980]. Однак застосування стандартних протоколів лікування бронхіальної астми не завжди призводить до досягнення контролю над хворобою, що пов'язано з індивідуальними особливостями пацієнта та фенотиповою неоднорідністю захворювання [5, с. 78, 6].

Науковцями продовжується пошук альтернативних методів лікування БА за допомогою антитіл, які нейтралізують IgE (анти-IgE) та застосування анти-інтерлейкін – 5, 13 терапії, тощо [7, с. 328]. Виходячи з вищевказаного, пошук ефективних схем індивідуалізованої терапії БА з урахуванням не тільки фенотипових особливостей хвороби, але й індивідуальних генетичних маркерів є перспективним та визначає актуальність нашого дослідження.

Мета роботи. Оцінити ефективність контролювальної протизапальної терапії у дітей, хворих на atopічну бронхіальну астму залежно від ацетиляторного поліморфізму.

Матеріали і методи дослідження. Для досягнення поставленої мети проведено комплексне клінічно-імунологічне обстеження I-II рівнів 51 дитини, які хворіють на atopічну бронхіальну астму. Вивчалися показники клітинного та гуморального імунітету, вміст у периферичній крові Т-лімфоцитів та їх субпопуляцій, а у сироватці крові – концентрацію імуноглобулінів класів А, М, G, E загального, інтерлейкіну (ІЛ)-4,5,8.

Усім дітям визначали генетичний маркер – характер ацетилювання за методом В.М. Пребстинг – В.І. Гаврилова у модифікації Тимофєєвої, що характеризував особливості II фази системи біотрансформації ксенобіотиків.

Сформовано 2 клінічні групи: I група – 30 дітей з повільним характером ацетилювання (середній вік – $13,8 \pm 0,4$ роки, частка хлопчиків – 61,7%), II група – 21 пацієнт зі швидкими темпами ацетилювання (середній вік – $12,7 \pm 0,4$ роки ($p > 0,05$); частка хлопчиків – 65,7% ($p > 0,05$)). За основними клінічними ознаками групи спостереження були зіставлюваними.

Оцінку контролю бронхіальної астми (наявність денних та нічних симптомів захворювання, частоти використання швидкодіючих β_2 -агоністів, частоти стаціонарного лікування, частоти загострень, обмеження фізичної активності дитини, частоти позапланових візитів до алерголога) і інструментальну оцінку ступеня контролю астми (оцінки ОФВ1 і ПОШВ видиху до та після тривалої (більше 3 місяців) курсу протизапальної терапії виключно інгаляційними глюкокортикостероїдами) у обстежених дітей проводили згідно з рекомендаціями міжнародного консенсусу GINA-2015. Ефективність контролювальної терапії бронхіальної астми в клінічних групах порівняння оцінювалася в балах, при цьому зменшення суми балів свідчило про ефективність цієї терапії, а збільшення – про зниження рівня контролю бронхіальної астми.

Одержані результати дослідження аналізували з позицій біостатистики та клінічної епідеміології за допомогою комп'ютерних пакетів «Statistica7» StatSoft Inc. та Excel XP для Windows, різницю показників вважали статистично значущою за $p < 0,05$. Відбір та обстеження пацієнтів відповідали принципам біомедичної етики в педіатрії.

Результати дослідження та їх обговорення. Аналіз отриманих даних показав, що за клінічними та спірографічними даними вихідний рівень контролю захворювання у пацієнтів обох груп спостереження виявився однаковим. Водночас, виразніший ефект тривалої базисної терапії (понад 3 міс.) інгаляційними ГКС відзначено у пацієнтів з швидким ацетиляторним статусом. Так, загальна кількість балів більше 13 зареєстровано у половини (50,0%) пацієнтів II групи та лише у кожної п'ятої дитини (18,2%, $P < 0,05$) I клінічної групи. Недостатній рівень контролю бронхіальної астми у дітей з повільним типом ацетилювання пояснювався збереженням частих денних та нічних симптомів захворювання, які вимагали

Таблиця 1

Порівняльна оцінка контролю (в балах) атопічної бронхіальної астми в дітей на початку та наприкінці протизапальної терапії залежно від ацетиляторного статусу пацієнтів

Показники контролю бронхіальної астми		Повільний тип ацетилювання			Швидкий тип ацетилювання		
		Термін оцінки показників контролю	р	Термін оцінки показників контролю	р		
Клінічні симптоми	Денні симптоми	2,7±0,14	1,9±0,15	НВ	2,6±0,14	2,0±0,15	НВ
	Нічні симптоми	1,7±0,20	0,6±0,13	НВ	2,3±0,20	1,2±0,13	<0,05
	Частота застосування β ₂ -агоністів	1,9±0,20	1,4±0,14	НВ	1,0±0,20	1,0±0,14	НВ
	Обмеження фізичної активності	2,3±0,20	1,5±0,16	НВ	2,0±0,20	1,0±0,16	<0,05
	Частота госпіталізацій	1,8±0,14	1,4±0,11	НВ	1,3±0,14	1,1±0,11	НВ
	Частота загострень	2,3±0,16	2,0±0,14	НВ	3,0±0,16	2,0±0,14	<0,05
	Частота позапланових візитів до алерголога	1,5±0,14	0,8±0,09	НВ	1,2±0,14	0,2±0,09	<0,05
	Сума балів (1)	14,3±0,88	9,6±0,71	НВ	13,5±0,88	8,5±0,71	<0,05
Показники спірографії	ОФВ1 (% від норми)	1,5±0,20	0,8±0,16	НВ	1,0±0,20	0,6±0,16	НВ
	ПОШВ (% від норми)	2,6±0,16	2,0±0,27	НВ	2,2±0,16	1,6±0,27	НВ
	Сума балів (2)	3,9±0,33	2,8±0,40	НВ	2,8±0,33	2,6±0,40	НВ
Загальна кількість балів		18,2±1,02	16,0±1,13	НВ	16,3±1,02	11,8±1,13	НВ

додаткового (майже через день) використання β₂-агоністів короткої дії. Так, на тлі застосування ІГКС необхідність додаткового застосування сальбутамолу (більше чотирьох разів на тиждень) виникала у 35% дітей І клінічної групи та лише у 18,2% пацієнтів групи порівняння (P₀<0,05). Одночасно недостатній контроль БА, при наявності повільного ацетиляторного статусу призводив до обмеження фізичної активності дітей і виникнення загострень більше трьох разів на рік.

У таблиці 1 наведені показники контролю БА у дітей груп спостереження. Виходячи з отриманих даних в пацієнтів з повільним типом ацетилювання, тривале застосування ІГКС (понад 3 міс.) призводило до незначного ефекту за клінічними прояви астми та за спірографічними показниками контролю захворювання.

Співвідношення хворих з умовно задовільним рівнем клінічного контролю захворювання (сума балів (1)<12) і з близькими до норми показниками спірографії (сума балів (2)<4) в І групі становило: до курсу лікування ІГКС 40,0% та 45,0%, а після проведеного лікування – 65,0% (P>0,05) і 65,0% (P>0,05) відповідно. Таким чином, істотного поліпшення контролю у дітей при наявності повільного типу ацетилювання на фоні терапії тільки ІГКС не відзначалося. Таке персистування клінічних проявів захворювання свідчило про недостатній рівень контролю БА у дітей з повільним ацетиляторним фенотипом при лікуванні ІГКС і ставило під сумнів доцільність використання монотерапії ІГКС у цієї групи пацієнтів, що можливо було обумовлено особливостями механізмів запалення дихальних шляхів.

Аналіз ефективності контролюючої терапії у пацієнтів з швидким типом ацетилювання на відміну від групи порівняння, дозволив припустити наявність клінічного ефекту, який визначався в зниженні частоти нічних симптомів, частоти загострень захворювання і відповідно позапланових візитів до алерголога, поліпшенням фізичної активності дітей.

Співвідношення хворих з умовно задовільним рівнем клінічного контролю захворювання при наявності швидкого ацетиляторного фенотипу (сума балів (1)<12) та з близькими до норми показниками спірографії (сума балів (2)<4) стано-

вило: до курсу лікування ІГКС 27,3% та 36,6%, а після проведеного лікування – 81,9% (P<0,05) та 81,9% (P<0,05) відповідно.

Збільшення на 67,1% відносного ризику (ЗВР) та на 55,0% абсолютного ризику (ЗАР) втримання контролю БА, який визначали як збільшення, завдяки проведеному лікуванню, частини хворих з сумою балів загальної клінічної оцінки менше 12, відзеркалювали виражений контролюючий ефект ІГКС при наявності швидкого ацетиляторного фенотипу. Мінімальна кількість хворих (МКХ), яких необхідно пролікувати для досягнення хоча б одного позитивного результату склала 2.

Для досягнення поліпшення вентиляційної функції легень, яке визначали як досягнення рівня контролю за даними спірограмми (сума балів (2)<4), необхідно пролікувати ІГКС двох дітей, які страждають на атопічну БА та мають швидкий тип ацетилювання. При цьому ЗВР склало 56,1%, а ЗАР – 46,0%. Такі показники свідчили про високу ефективність протизапальної терапії атопічної БА при наявності швидкого типу ацетилювання за допомогою ІГКС. Водночас існування невеликої частини хворих у яких не вдалося досягти контролю над захворюванням свідчить про вірогідну доцільність застосування також інших методів лікування у даній категорії пацієнтів.

Нами також були оцінені показники ризику втримання контролю атопічної БА за допомогою ІГКС залежно від ацетиляторного статусу пацієнтів (табл. 2).

Таблиця 2

Показники ризику втримання контролю атопічної бронхіальної астми за допомогою інгаляційних глюкокортикостероїдів у дітей груп порівняння

Клінічні групи	Показники	АР, %	СШ (95% ДІ)
I	Сума балів (1) <12	25,0	2,8 (1,4-4,9)
	Сума балів (2) < 4	20,0	2,3 (1,3-4,0)
II	Сума балів (1) < 12	55,0	12,3 (6,3-24,1)
	Сума балів (2) < 4	47,0	8,1 (4,2-15,6)

Отримані дані підтверджували виразніший клінічний ефект ІГКС за наявності атопічної БА

та швидкому ацетиляторному фенотипі, проте не заперечували можливої ймовірності клінічного поліпшення хвороби у дітей з повільним ацетиляторним статусом.

Висновки. 1. Використання інгаляційних глюкокортикостероїдів у дітей, хворих на atopічну бронхіальну астму за наявності швидкого ацетиляторного фенотипу призвело до збільшення атрибутивного ризику досягнення контролюваного захворювання на 55,0%, а у пацієнтів з повільним типом ацетилювання – на 25,0%.

2. Контролюючий ефект протизапальної терапії інгаляційними глюкокортикостероїдами був

вищим у дітей з швидким ацетиляторним статусом, про що свідчило збільшення відносного ризику умовно задовільного рівня контролю на 67,1%, абсолютного ризику контролю бронхіальної астми – на 55,0%, при мінімальній кількості хворих, яких необхідно пролікувати для досягнення хоча б одного позитивного результату – 2.

Перспективи подальших досліджень. Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні показників гіперсприйнятливості дихальних шляхів за окремих фенотипів бронхіальної астми, що дозволить раціональніше обрати лікувально-профілактичні заходи даним пацієнтам.

Список літератури:

1. Антипкін Ю.Г. Клінічні настанови з діагностики та лікування бронхіальної астми у дітей / Ю.Г.Антипкін // Здоров'я України. – 2010. – № 3 (14). – С. 39–41.
2. Наказ МОЗ України від 08.10.2013 № 868 Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги. Бронхіальна астма у дітей.
3. Романюк Л.И. Внедрение рекомендаций GINA-2015, 2014 в клиническую практику: интерактивный проект Астма-smart-клуб / Л.И. Романюк // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2015. – № 5–6. – С. 19–22.
4. Papadopoulos N.G. International consensus on (ICON) pediatric asthma / N.G. Papadopoulos, H. Arakawa, K.-H. Carlsen / Allergy. – 2012. – Vol. 67. – P. 976–997.
5. Phenotypes and Endotypes of Uncontrolled Severe Asthma: New Treatments / Campo P., Rodriguez F., Sánchez-García S. [et al.] // J Investig Allergol Clin Immunol. – 2013. – Vol. 23 (2). – 76–88.
6. Pocket Guide for Asthma Management and Prevention (updated 2015) [Електронний ресурс] // Global Initiative for Asthma, 2015. – Режим доступа: http://ginasthma.org/wp-content/uploads/2016/01/GINA_Pocket_2015.pdf
7. Weiss S.T. New approaches to personalized medicine for asthma: Where are we? / S.T. Weiss // J. Allergy Clin. Immunol. – 2012. – Vol. 129. – P. 327–334.

Тарнавская С.И., Донская Т.В.

Буковинский государственный медицинский университет

Сичкарь И.Б.

КГО «Обласная детская клиническая больница» г. Черновцы

ОСОБЕННОСТИ КОНТРОЛИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ АТОПИЧЕСКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ С УЧЕТОМ АЦЕТИЛЯТОРНОГО ПОЛИМОРФИЗМА

Аннотация

Проведение комплексного клинично-параклинического обследования 31 ребенка с atopическим фенотипом бронхиальной астмы (БА) позволило установить, что наличие быстрого ацетиляторного статуса увеличивало атрибутивный риск достижения контролируванности заболевания на 55,0%, а медленного типа ацетилювания – на 25,0%. У детей с быстрым ацетиляторным фенотипом отмечено увеличение относительного риска условно удовлетворительного уровня контроля астмы на 67,1%, абсолютного риска контроля заболевания – на 55,0%, при минимальном количестве больных, которых необходимо пролечить для достижения хотя бы одного положительного результата – 2.

Ключевые слова: дети, бронхиальная астма, ацетилювание, контролирующая терапия.

Tarnavska S.I., Donska T.V.

Bukovinian State Medical University

Sichkar I.B.

CMI Regional Children's Hospital (Chernivtsi)

FEATURES IN CONTROL THERAPY OF ATOPIC ASTHMA IN CHILDREN DEPENDING OF ACETYLATED POLYMORPHISM

Summary

A complex examination of 31 children with atopical asthma phenotype (BA) revealed that the availability of fast acetylation status increased attributive risk of achieving controllable disease in 55.0%, and slow type of acetylation – to 25.0%. Children with fast acetylation phenotype observed increase in relative risk conditionally satisfactory level of asthma control in 67.1%, absolute risk control disease – by 55.0%, with a minimum number of patients that need to be treated to achieve at least one positive result – 2.

Keywords: children, bronchial asthma, type of acetylation, controlled therapy.