

УДК 616.248-053.2-079:575.204.2

Л.А. Іванова

ЕФЕКТИВНІСТЬ ДЕЗОБСТРУКТИВНОЇ ТЕРАПІЇ ПРИ АТОПІЧНІЙ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ У ШКОЛЯРІВ

ВДНЗУ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці

Резюме. З метою підвищення ефективності лікувальних заходів у періоді загострення atopічної бронхіальної астми у школярів на підставі оцінки особливостей дезобструктивної терапії сформовано дві клінічні групи спостереження. До I клінічної групи увійшли 48 школярів, хворих на atopічну бронхіальну астму, групу порівняння сформували 26 їх однолітків з неатопічною бронхіальною астмою. У роботі показано, що частка дітей, які отримували глюкокортикостероїди системної дії, була дещо вищою при atopічному фенотипі, ніж у групі порівняння. Зниження абсолютного ризику використання системних глюкокортикостероїдів у пацієнтів

зі швидким типом ацетилювання відносно «повільних» ацетиляторів становило 12,0 %, зниження відносного ризику – 16,0 % при числі хворих, яких необхідно пролікувати для отримання позитивного результату – 8,3. Зниження абсолютного ризику використання глюкокортикостероїдів у пацієнтів з генотипом *T1+M1+* по відношенню до дітей із поліморфізмом вказаних генів становив 6,8 %, зниження відносного ризику – 8,3 % при числі хворих, яких необхідно пролікувати для отримання позитивного результату – 14,7.

Ключові слова: бронхіальна астма, школярі ефективність лікування.

Вступ. Проблема лікування хворих на бронхіальну астму (БА) наразі залишається в центрі уваги практикуючих лікарів, фармацевтів, епідеміологів, економістів. БА – одне з найбільш поширених хронічних захворювань, яке не тільки погіршує якість життя, але може призвести й до смертельних наслідків [10]. Останніми десятиріччями отримані нові дані щодо патогенезу захворювання, які свідчать, що БА – це гетерогенне захворювання з існуванням численних фенотипів [5, 9, 12]. Останні характеризуються притаманною клінічною картиною, відмінностями щодо етіології та патогенезу, а також ефективності лікування [2, 3, 7, 8].

Атопічна бронхіальна астма (АБА) зазвичай починається в ранньому віці і часто поєднується з алергійним ринітом та atopічним дерматитом. Для підтвердження АБА необхідно визначити atopічний статус шляхом шкірного тестування, загального і специфічних IgE антитіл у сироватці крові [6]. І хоча atopічний фенотип бронхіальної астми є найкраще вивченим, все ж питання індивідуалізованих підходів до лікування таких хворих наразі є дискусійним. Враховуючи вищезазначене, оцінка ефективності лікувальних заходів у пацієнтів із фенотипом АБА дозволить оптимізувати терапію цих хворих та розробити індивідуалізовані підходи до лікування.

Мета дослідження. Підвищити ефективність лікувальних заходів у періоді нападу АБА у школярів на підставі оцінки особливостей дезобструктивної терапії.

Матеріал і методи. Для оцінки результатів лікування АБА сформовано дві клінічні групи спостереження. До I клінічної групи увійшли 48 дітей шкільного віку, хворих на АБА, групу порівняння (II клінічна група) сформували 26 їх однолітків з неатопічною бронхіальною астмою. За основними клінічними характеристиками групи були зіставлені. Так, середній вік пацієнтів з АБА склав (12,4±0,5) років, частка хлопчиків –

(75,0±6,3 %), а мешканців міста серед них – (52,1±7,2 %). У групі порівняння ці показники склали відповідно – (11,9±0,6 %, $p>0,05$); (61,5±9,7 %, $p>0,05$); (34,6±9,5 %, $p>0,05$).

Усі діти комплексно обстежувались у пульмо-алергологічному відділенні ОДКЛ м. Чернівці. Лікування хворих на БА проводилося згідно із затвердженим МОЗ України протоколом діагностики та лікування бронхіальної астми у дітей [4].

При надходженні пацієнтів до стаціонару тяжкість бронхообструктивного синдрому (БОС) під час періоду загострення захворювання оцінювали за бальною шкалою. Зростання оцінки за бальною шкалою відображало посилення проявів БОС.

Тип ацетилювання визначали за методом Пребстинг та Гаврилова у модифікації Тимофєєвої (1971) за допомогою фотоелектроколориметра. Конденсат видихуваного повітря (КВП) отримували в позанападному періоді за допомогою спроектованого та модифікованого конденсора [11]. Вміст метаболітів монооксиду нітрогену (ММОН) в КВП визначали за методом Ємченко Н.Л. [1]. Виявлення делецій у генах *GSTT1* та *GSTM1* здійснювали методом мультиплексної полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Як позитивний контроль успішності ПЛР використовували ампліфікацію фрагментів гена *BRCA1*. Аналіз результатів ПЛР проводили методом електрофорезу у 2 % агарозному гелі (Маниатис і др., 1984). Для визначення довжини отриманих фрагментів їх електрофоретичну рухливість порівнювали з рухливістю ДНК-маркера *GeneRuler DNA LeaderMix* (Fermentas, Литва).

Статистична обробка одержаних результатів проводилася на персональному комп'ютері з використанням пакета прикладних програм "STATISTICA 7.0". Ефективність лікування оцінювали за зниженням абсолютного (ЗАР) та відносного ризиків (ЗВР) з урахуванням мінімально-

го числа хворих, яких необхідно пролікувати для отримання позитивного результату (ЧХНП).

Дослідження проведені з урахуванням основних положень GCP ICH і Гельсінської декларації з біоетики.

Результати дослідження та їх обговорення.

Серед пацієнтів з АБА частка дітей, що отримували глюкокортикостероїди (ГКС) системної дії, виявилась дещо вищою ($64,6 \pm 6,9\%$), ніж у групі порівняння ($57,6 \pm 9,6\%$; $p > 0,05$). Таким чином, зниження абсолютного ризику використання системних ГКС у дітей групи порівняння відносно хворих із АБА становило $7,0\%$, а відносного ризику – $10,8\%$ при числі хворих, яких необхідно пролікувати для отримання позитивного результату – $14,2$. Встановлено, що приблизно половина пацієнтів обох клінічних груп у нападному періоді БА, окрім вищеперахованих засобів, із метою дезобструкції отримували препарати метилксантинів для перорального або внутрішньовенного прийому.

Відмічено, що в третини пацієнтів обох клінічних груп із метою дезобструкції проводилася монотерапія інгаляційними β_2 -агоністами короткої дії. При неефективності даної терапії використовувалася комбінація інгаляційних β_2 -агоністів та метилксантинів або інгаляційних β_2 -агоністів та системних ГКС у пацієнтів з неатопічною бронхіальною астмою в $11,5\%$ та $23,1\%$ випадків. Серед осіб з АБА вказані комбінації препаратів застосовувались у $2,1\%$ ($P > 0,05$) та $11,5\%$ ($P > 0,05$) випадків відповідно. Водночас серед школярів з АБА більша частка дітей із метою ефективною бронходилатації потребувала поєднаного використання усіх трьох груп дезобструктивних лікарських засобів ($47,9\%$), ніж у II клінічній групі ($34,6\%$, $P > 0,05$). Так, ЗАР використання цієї комбінації препаратів у пацієнтів групи порівняння відносно дітей з АБА становило $13,3\%$, ЗВР – $27,8\%$ при ЧХНП – $7,5$.

Встановлено, що впродовж семи днів загострення БА тяжкість нападу (у балах) у дітей груп

порівняння суттєво не відрізнялися. Все ж, на третій день лікування стан дітей з АБА був дещо тяжчим ($8,0 \pm 0,7$), ніж у пацієнтів з неатопічним фенотипом захворювання ($7,5 \pm 0,8$, $p > 0,05$). Так, відносний ризик збереження тяжкості бронхообструкції (більше 13 балів на 3-й день лікування) у хворих на atopічну астму по відношенню до неатопічної форми захворювання склав $1,3$ (95% ДІ: $0,6-2,5$), пропорційність шансів $1,7$ (95% ДІ: $0,7-3,7$) при абсолютному ризику $0,12$.

Враховуючи те, що тяжкість бронхообструкції залежить від виразності запального процесу в бронхах, маркером якого може слугувати вміст ММОН у конденсаті видихуваного повітря, вважали за доцільне проаналізувати тяжкість бронхообструктивного синдрому в дітей із АБА та виразним запаленням бронхів (вміст ММОН у КВП більше 40 мкмоль/л) порівняно з пацієнтами з помірним запаленням (вміст ММОН у КВП більше 40 мкмоль/л) (рис.).

Отримані дані дають підстави вважати, що бронхообструкція впродовж I – III днів стаціонарного лікування виявилася дещо тяжчою в дітей із АБА та виразним запаленням бронхів, ніж у школярів із помірною інтенсивністю запалення. З цим, ймовірно, пов'язана і необхідність більш частого застосування інфузійної терапії з еуфіліном ($71,4\%$) у пацієнтів із виразним запаленням дихальних шляхів, ніж у їх однолітків з помірною інтенсивністю запального процесу ($47,1\%$; $P > 0,05$). Показано, що частота застосування системних ГКС не залежала від виразності запального процесу в бронхах дітей з АБА – їх отримували близько 70% дітей як з виразною, так і з помірною інтенсивністю запалення ДШ.

Відмічено, що системні ГКС ($75,0\%$) та еуфілін в/в ($65,0\%$) дещо частіше застосовувались у пацієнтів із повільним типом ацетиляторних механізмів – $64,3\%$ та $57,1\%$ випадків ($P > 0,05$) відповідно. При цьому ЗАР використання цих

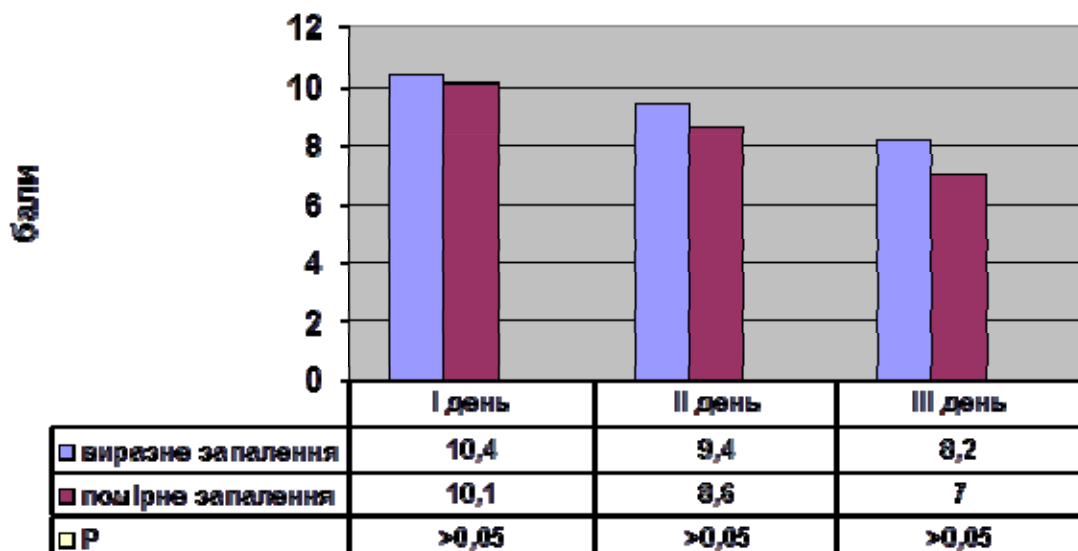


Рис. Тяжкість нападу в дітей із atopічною бронхіальною астмою та різною інтенсивністю запалення бронхів

препаратів у пацієнтів зі швидким типом ацетилювання відносно «повільних» ацетиляторів становив 12,0 % та 7,9 %, ЗВР – 16,0 % та 12,2 % при ЧХНП – 8,3 та 12,6 хворих відповідно.

Також досліджено вплив делеційного поліморфізму генів II фази біотрансформації ксенобіотиків *GSTT1* та *M1* на ефективність лікування хворих на АБА. Незважаючи на припущення про можливе зниження ефективності медикаментозного лікування в осіб із делеційним поліморфізмом генів біотрансформації ксенобіотиків, показано, що у хворих на АБА з генотипом *T1+M1+* частіше використовувався еуфілін в/в (66,7 %), ніж у їх однолітків із наявністю делеційного поліморфізму вказаних генів. Водночас хворі на АБА з делеційним поліморфізмом генів *GSTT1* та *M1* частіше потребували використання системних ГКС (81,8 %), ніж пацієнти з генотипом *T1+M1+* (75,0 %, $P < 0,05$). Так, ЗАР використання еуфіліну в пацієнтів з поліморфізмом вказаних генів по відношенню до дітей із генотипом *T1+M1+* становив 12,2 %, ЗВР – 18,2 % при ЧХНП – 8,2. ЗАР використання глюкокортикостероїдів у хворих з генотипом *T1+M1+* по відношенню до дітей з поліморфізмом вказаних генів становив 6,8 %, ЗВР – 8,3 % при ЧХНП – 14,7.

Таким чином, повільний тип ацетилювання та наявність делеційного поліморфізму генів біотрансформації ксенобіотиків у хворих на АБА асоціюють із необхідністю більш частого використання під час нападу системних ГКС.

Висновки

1. Частка дітей, що отримували системні глюкокортикостероїди системної дії, була дещо вищою при atopічному фенотипі (64,6±6,9 %), ніж у групі порівняння (57,6±9,6 %; $p > 0,05$).

2. Тяжкість бронхообструкції впродовж перших трьох днів стаціонарного лікування була дещо вищою у дітей з atopічною бронхіальною астмою та виразним запаленням бронхів (вміст у конденсаті видихуваного повітря метаболітів монооксиду нітрогену більше 40 мкмоль/л), ніж у школярів з помірною інтенсивністю запалення (вміст метаболітів монооксиду нітрогену менше 40 мкмоль/л.)

3. Зниження абсолютного ризику використання системних глюкокортикостероїдів у школярів зі швидким типом ацетилювання відносно «повільних» ацетиляторів становив 12,0 %, зниження відносного ризику – 16,0 % при мінімаль-

ному числі хворих, яких необхідно пролікувати для отримання позитивного результату – 8,3.

4. Зниження абсолютного ризику використання глюкокортикостероїдів у пацієнтів з генотипом *T1+M1+* по відношенню до дітей із поліморфізмом вказаних генів становив 6,8%, зниження відносного ризику – 8,3% при мінімальному числі хворих, яких необхідно пролікувати для отримання позитивного результату – 14,7.

Перспективи подальших досліджень. Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні ефективності базисної терапії atopічної бронхіальної астми залежно від поліморфізму генів детоксикації ксенобіотиків *GSTT1*, *GSTM*.

Література

1. Емченко Н.Л. Универсальный метод определения нитратов в биосредах организма / Н.Л. Емченко, О.И. Цыганенко, Т.В. Ковалевская // Клини. и лаб. диагност. – 1994. – № 6. – С. 19-20.
2. Імунопатогенетичні та діагностичні аспекти запальних фенотипів бронхіальної астми / В.Д. Бабаджан, Л.В. Кузнєцова, Г.І. Назаренко [та ін.] // Імунологія та алергологія: наука і практика. – 2011. – № 3. – С. 51-60.
3. Курбачева О.М. Фенотипы и эндотипы бронхиальной астмы: от патогенеза и клинической картины к выбору терапии / О.М. Курбачева, К.С. Павлова // Рос. аллергол. ж. – 2013. – № 1. – С. 15-24.
4. Протокол діагностики та лікування бронхіальної астми в дітей: Наказ МОЗ України №767 від 27.12.2005 р.
5. Уманец Т.Р. Фенотипи формування бронхіальної астми у дітей дошкільного віку / Т.Р. Уманец // Астма та алергія. – 2012. – № 1. – С. 18-22.
6. Уманець Т.Р. Сучасна концепція фенотипування бронхіальної астми / Т.Р. Уманець, В.Ф. Лапшин // Здоров'я України. – 2014. – Тематичний номер, лютий. – С. 52-54.
7. Чикина С.Ю. Новый взгляд на фенотипы бронхиальной астмы / С.Ю. Чикина // Атмосфера. Пульмонология и алергология. – 2012. – № 2. – С. 2-6.
8. Untangling asthma phenotypes and endotypes / C. Agache, C. Akdis, M. Jutel [et al.] // Eur. J. Of Allergy and Clinical Immunology. – 2012. – № 67. – P. 835-846.
9. Fashy J.V. Identifying Clinical Phenotypes of asthma / J.V. Fashy // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2010. – Vol. 181. – P. 296-297.
10. Global initiative for asthma // Pocket guide for asthma management and prevention. – 2009. – 30 p.
11. Horvath I. Exhaled breath condensate: methodological recommendations and unresolved questions / I. Horvath, J. Hunt, P.J. Barnes // Eur. Respir. J. – 2005. – Vol. 26. – P. 523-548.
12. Wenzel S.E. Asthma phenotypes: the evolution to molecular approach / S.E. Wenzel // Nat. Med. – 2012. – Vol. 18, № 5. – P. 716-725.

ЕФФЕКТИВНОСТЬ ДЕЗОБСТРУКТИВНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ АТОПИЧЕСКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ У ШКОЛЬНИКОВ

Л.А. Иванова

Резюме. С целью повышения эффективности лечебных мероприятий в периоде обострения atopической бронхиальной астмы у школьников на основании оценки особенностей дезобструктивной терапии сформировано две клинические группы наблюдения. В первую клиническую группу вошли 48 школьников, больных atopической бронхиальной астмой, группу сравнения сформировали 26 их сверстников с неатопической бронхиальной астмой. В работе показано, что относительное количество детей, которые получали глюкокортикостероиды системного действия, было несколько большим при atopическом фенотипе, чем в группе сравнения. Снижение абсолютного риска использования системных глюкокортикостероидов у пациентов с быстрым типом ацетилювания относитель-

льно «медленных» ацетиляторов составило 12,0 %, снижение относительного риска – 16,0 %, при этом количество больных, которых необходимо пролечить для получения положительного результата – 8,3. Снижение абсолютного риска использования глюкокортикостероидов у пациентов с генотипом *TI+MI+* по отношению к детям с полиморфизмом указанных генов составило 6,8 %, снижение относительного риска – 8,3 %, при этом количество больных, которых необходимо пролечить для получения положительного результата – 14,7.

Ключевые слова: бронхиальная астма, школьники, эффективность лечения.

EFFECTIVENESS OF DESOBSTRUCTIVE THERAPY OF ATOPIC ASTHMA IN SCHOOLCHILDREN

L.A.Ivanova

Abstract. To increase the efficiency of medical measures in acute period of atopic asthma in schoolchildren based on the evaluation of the peculiarities of desobstructive therapy two groups were formed for clinical observation. The first clinical group included 48 schoolchildren suffering from atopic asthma, the comparison group comprised 26 peers with non-atopic asthma. The study shows that the proportion of children who received systemic corticosteroids was slightly higher in atopic phenotype than in the comparison group. Absolute risk reduction (ARR) of systemic corticosteroids use in patients with the fast type of acetylation relatively to "slow" acetylators was 12.0 %; relative risk reduction (RRR) was 16.0 %, the number of patients to be treated to gain the positive result (NPBT) was 8.3. ARR of corticosteroids use in patients with genotype *TI+ MI+* relatively to children with polymorphism of these genes was 6.8 %, RRR was 8.3% and NPBT was 14.7 %.

Key words: bronchial asthma, schoolchildren, the effectiveness of therapy.

Higher State Educational Institution of Ukraine
“Bukovinian State Medical University” (Chernivtsi)

Рецензент – д. мед. н. С.В. Сокольник

Buk. Med. Herald. – 2015. – Vol. 19, № 3 (75). – P. 46-49

Надійшла до редакції 21.06.2015 року