

Міністерство охорони здоров'я України  
Вищий державний навчальний заклад України  
«Буковинський державний медичний університет»

# **БУКОВИНСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ВІСНИК**

Український науково-практичний журнал  
Заснований у лютому 1997 року  
Видається 4 рази на рік

*Включений до Ulrichsweb™ Global Serials Directory, наукометричних і спеціалізованих баз даних Google Scholar (США), Index Copernicus International (Польща), Scientific Indexing Services (США), Infobase Index (Індія), Ukrainian research & Academy Network (URAN), НБУ ім. Вернадського, “Джерело”*

**ТОМ 22, № 1 (85)**

---

**2018**

**Редакційна колегія:**

головний редактор Т.М. Бойчук,  
Л.О. Безруков, О.Б. Беліков, О.І. Волошин, І.І. Заморський  
О.І. Івашук (перший заступник головного редактора), Т.О. Ілащук,  
А.Г. Іфтодій, В.В. Кривецький (заступник головного редактора),  
В.П. Польовий, Р.В. Сенютович, І.Й. Сидорчук,  
В.К. Тащук (відповідальний секретар), С.С. Ткачук,  
О.І. Федів (відповідальний секретар)

**Наукові рецензенти:**

проф. Л.О. Безруков, проф. О.І. Волошин, проф. І.І. Заморський

Чернівці: БДМУ, 2018

Бібліотека  
БДМУ

Редакційна рада:  
К.М. Амосова (Київ), В.В. Бойко (Харків),  
А.І. Гоженко (Одеса), В.М. Запорожан (Одеса),  
В.М. Коваленко (Київ), З.М. Митник (Київ),  
В.І. Паньків (Київ), В.П. Черних (Харків),  
Герхард Дамман (Швейцарія)  
Збігнев Копанські (Польща)  
Дірк Брутцерт (Бельгія)  
Раду Крістіан Дабіша (Румунія)

Рекомендовано до друку та до поширення через мережу Інтернет  
рішенням вченої ради Вищого державного навчального закладу України  
«Буковинський державний медичний університет»  
(протокол № 6 від 22 лютого 2018 року)

Буковинський медичний вісник  
(Бук. мед. вісник) –  
науково-практичний журнал, що  
рецензується  
Bukovinian Medical Herald  
(Buk. Med. Herald)  
Заснований у лютому 1997 р.  
Видається 4 рази на рік  
Founded in February, 1997 Published  
four times annually  
Мова видання: українська,  
російська, англійська  
Сфера розповсюдження  
загальнодержавна, зарубіжна  
Свідоцтво про державну  
реєстрацію:  
серія КВ №15684-4156 ПР від  
21.09.2009

Наказом  
Міністерства освіти і науки України  
від 06 листопада 2014 року № 1279  
журнал  
“Буковинський медичний вісник”  
включено до  
Переліку наукових фахових видань  
України  
Адреса редакції: 58002, Чернівці,  
пл. Театральна, 2  
Тел.: (0372) 55-37-54,  
52-40-78  
Факс: (0372) 55-37-54  
e-mail: [bmh@bsmu.edu.ua](mailto:bmh@bsmu.edu.ua)  
Адреса електронної версії журналу  
в Internet:  
<http://www.bsmu.edu.ua>  
Секретар редакції  
І.І. Павлуник  
Тел.: (0372) 52-40-78

## **ОПТИМІЗАЦІЯ ПЕРСОНАЛІЗОВАНИХ ПІДХОДІВ ДО БАЗИСНОГО ЛІКУВАННЯ ПЕРСИСТУВАЛЬНОЇ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ В ДІТЕЙ З УРАХУВАННЯМ ФЕНОТИПОВИХ ТА ГЕНОТИПОВИХ ХАРАКТЕРИСТИК ХВОРИХ**

*С.І.Тарнавська, Н.М. Шевчук, Н.М. Крецу, Є.З. Трекуш, Н.І. Калуцька*

Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна

### **Ключові слова:**

бронхіальна астма, діти, інгаляційні глюкокортикостероїди, характер ацетилювання.

Буковинський медичний вісник. Т.22, № 1 (85). С. 133-140

### **DOI:**

10.24061/2413-0737.XXII.1.85.2018.19

### **E-mail:**

svitlanatarn@ukr.net

**Мета роботи** — оцінити ефективність застосування інгаляційних глюкокортикостероїдів за атопічного та неатопічного фенотипів бронхіальної астми в дітей, залежно від ацетиляторного статусу.

**Матеріал і методи.** Проведено комплексне клінічно-імунологічне обстеження 119 дітей, хворих на бронхіальну астму. Усім дітям визначали генетичний маркер — характер ацетилювання за методом В. М. Пребстинг — В. І. Гаврилова у модифікації Тимофєєвої. Сформовано 4 клінічні групи: I група — 36 дітей з атопічною бронхіальною астмою (АБА) та повільним типом ацетилювання (середній вік пацієнтів —  $13,4 \pm 0,6$  року, частка хлопчиків —  $69,2 \pm 2,2\%$ ), II група — 30 хворих зі швидким ацетиляторним статусом та АБА (середній вік пацієнтів —  $12,3 \pm 0,5$  року, частка хлопчиків —  $70,0 \pm 2,0\%$ ) III група — 26 пацієнтів з неатопічним варіантом захворювання та повільним ацетиляторним фенотипом (середній вік пацієнтів —  $12,6 \pm 0,6$  року, частка хлопчиків —  $59,1 \pm 1,6\%$ ), IV група — 27 хворих на неатопічну бронхіальну астму (НБА) зі швидким характером ацетилювання (середній вік пацієнтів —  $12,5 \pm 0,6$  року; ( $p > 0,05$ ), частка хлопчиків —  $65,2 \pm 2,0\%$ ; ( $p > 0,05$ ). За основними клінічними ознаками групи порівняння були зіставимі.

**Результати.** Встановлено, що в пацієнтів зі швидким ацетиляторним статусом та атопічною бронхіальною астмою (АБА) застосування інгаляційних глюкокортикостероїдів (ІГКС) виявилось ефективнішим, ніж у хворих із повільним типом ацетилювання та дозволило вірогідно покращити клінічно-параклінічні показники контролю, про що свідчило збільшення відносного ризику умовно задовільного рівня контролю на  $68,1\%$ , абсолютного ризику контролю бронхіальної астми — на  $58,0\%$ , при мінімальній кількості хворих, яких необхідно пролікувати для досягнення хоча б одного позитивного результату — 2,2. Водночас, у пацієнтів із неатопічним фенотипом бронхіальної астми за наявності повільного ацетиляторного статусу застосування інгаляційних глюкокортикостероїдів призводило до збільшення на  $59,7\%$  відносного ризику та на  $47,0\%$  абсолютного ризику втримання контролю над захворюванням.

**Висновок.** Базисна протизапальна терапія бронхіальної астми з використанням інгаляційних глюкокортикостероїдів є більш ефективною у лікуванні дітей із атопічною формою захворювання та повільним ацетиляторним фенотипом за неатопічного його фенотипу.

## Оригінальні дослідження

**Ключевые слова:**

бронхиальная астма, дети, ингаляционные глюкокортико-стероиды, характер ацетиляции.

Буковинский медицинский вестник. Т.22, № 1 (85). С. 133-140

**ОПТИМИЗАЦИЯ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫХ ПОДХОДОВ К БАЗИСНОМУ ЛЕЧЕНИЮ ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ С УЧЕТОМ ФЕНОТИПИЧЕСКИХ И ГЕНОТИПИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК БОЛЬНЫХ**

*С.И. Тарнавская, Н.М. Шевчук, Н.М. Крецу, Е.З. Трекуи, Н.И. Калуцкая*

**Цель работы** — оценить эффективность использования ингаляционных глюкокортикостероидов при атопическом и неатопическом фенотипах бронхиальной астмы у детей в зависимости от ацетиляторного статуса.

**Материал и методы.** Проведено комплексное клинико-иммунологическое обследование 119 детей, больных бронхиальной астмой. Всем детям определяли генетический маркер — характер ацетиляции по методу В.М. Пребстинг — В.И. Гаврилова в модификации Тимофеевой. Сформированы 4 клинические группы: I группа — 36 детей с атопической бронхиальной астмой (АБА) и медленным типом ацетиляции (средний возраст пациентов —  $13,4 \pm 0,6$  года, доля мальчиков —  $69,2 \pm 2,2\%$ ), II группа — 30 больных с быстрым ацетиляторным статусом и АБА (средний возраст пациентов —  $12,3 \pm 0,5$  года, доля мальчиков —  $70,0 \pm 2,0\%$ ) III группа — 26 пациентов с неатопическим вариантом заболевания и медленным ацетиляторным фенотипом (средний возраст пациентов —  $12,6 \pm 0,6$  года, доля мальчиков —  $59,1 \pm 1,6\%$ ), IV группа — 27 больных неатопической бронхиальной астмой (НБА) с быстрым характером ацетиляции (средний возраст пациентов —  $12,5 \pm 0,6$  года, ( $p < 0,05$ ), доля мальчиков —  $65,2 \pm 2,0\%$ , ( $p > 0,05$ ). По основным клиническим признакам группы сравнения были сопоставимы.

**Результаты.** У пациентов с быстрым ацетиляторным статусом и атопической бронхиальной астмой использование ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) оказалось более эффективным, чем у больных с медленным типом ацетиляции, позволило достоверно улучшить клинико-параклинические показатели контроля, о чем свидетельствовало увеличение относительного риска условно удовлетворительного уровня контроля на 68,1%, абсолютного риска контроля бронхиальной астмы — на 58,0%, при минимальном количестве больных, которые необходимо пролечить для достижения хотя бы одного положительного результата — 2,2. В то же время, у больных с неатопическим фенотипом бронхиальной астмы при наличии медленного ацетиляторного статуса применение ИГКС приводило к увеличению на 59,7% относительного риска и на 47,0% абсолютного риска удержания контроля над заболеванием.

**Вывод.** Базисная противовоспалительная терапия бронхиальной астмы с использованием ингаляционных глюкокортикостероидов является более эффективной в лечении детей с атопической формой заболевания и медленным ацетиляторным статусом при неатопическом его фенотипе.

**Key words:**

bronchial asthma,  
children, acetylation  
status, inhaled  
glucocorticosteroids.

Bukovinian Medical  
Herald. V.22, № 5 (85).  
P. 133-140

**OPTIMIZATION OF PERSONALIZED APPROACHES TO THE BASIC TREATMENT OF PERSISTENT BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN REGARDING THE PHENOTYPIC AND GENOTYPIC CHARACTERISTICS OF PATIENTS**

**S.I. Tarnavska, N.M. Shevchuk, N.M. Kretsu, E.Z. Trekush, N.I. Kalutska**

**Objective.** To evaluate the effectiveness of inhaled glucocorticosteroids in children with atopic and non-atopic asthma phenotypes depending on the acetylation status.

**Material and methods.** A complex clinico-immunological examination involved 119 children with bronchial asthma. The genetic marker, namely the type of acetylation, has been identified by the method of V.M. Prebsting — V.I. Gavrilova in the modification of Timofeeva. They were divided into four clinical groups: group I — 36 children with atopic bronchial asthma (ABA) and slow acetylation type (patients' average age —  $13,4 \pm 0,6$  years, the proportion of boys —  $69,2 \pm 2,2\%$ ), group II — 30 patients with fast acetylating status and ABA (average age of patients —  $12, \pm 0,5$  years, the quota of boys —  $70,0 \pm 2,0\%$ ). The third (III) clinical group included 26 patients with nonatopic variant of the disease and slow acetylation phenotype (patients' average age —  $12,6 \pm 0,6$  years, the proportion of boys —  $59,1 \pm 1,6\%$ ), and in the fourth (IV) group there were 26 patients with nonatopic bronchial asthma (NBA) with a fast type of acetylation (average age of patients —  $12,5 \pm 0,6$  years; ( $P > 0,05$ ); the share of boys —  $65,2 \pm 2,0\%$  ( $P > 0,05$ ). The main clinical characteristics of the comparison groups were comparable.

**Results.** The use of IGS in patients with a fast acetylation status and atopic bronchial asthma were found to be more effective than that in patients with slow acetylation type, and such treatment improved clinical and paraclinical parameters of asthma control significantly as evidenced by an increase in the relative risk of a relatively satisfactory level of control by 68.1%, an increase in the absolute risk of bronchial asthma control by 58.0%, with a minimum number of patients who need to be treated by such method in order to achieve at least one positive result is 2.2.

At the same time, in patients with a non-atopic bronchial asthma phenotype in the presence of a slow acetylation status, the use of IGS resulted in an increase by 59.7% of relative risk by 47.0% of absolute risk of control of the disease.

**Conclusions.** Basic anti-inflammatory therapy of bronchial asthma using ICS is more effective for treatment of children with atopic asthma as well as for patients with nonatopic asthma phenotype associated with a slow type of acetylation.

**Вступ.** Розуміння механізмів такого мультифакторного захворювання, як бронхіальна астма (БА), розвивалось із часом, від звичайного уявлення хвороби, як хронічного запалення дихальних шляхів, до сукупності фенотипів із певними патофізіологічними та клінічними особливостями

й відповіддю на лікування [2].

Рання терапія з використанням бронходилаторів та інгаляційних кортикостероїдів дозволяла досягати контролю над захворюванням у більшості пацієнтів, проте мала різний ступінь успіху. Незважаючи на ґрунтовні дослідження, які базу-

## Оригінальні дослідження

ються на уявлення Th2-типу запалення дихальних шляхів у пацієнтів, хворих на БА, застосування терапії спрямованої лише на пригнічення даного варіанта запалення, виявилось ефективним не у всіх пацієнтів [5].

Все вищенаведене викликає підвищену зацікавленість науковців щодо фенотипізації БА. Клінічні та статистичні підходи до обстеження великих когорт пацієнтів, хворих на БА, виявили цілий ряд особливостей перебігу захворювання залежно від віку початку захворювання, наявності еозинофільного/еозинофільного варіантів запалення дихальних шляхів, алергічна і неалергічна астма, астма фізичної напруги, вірус-тригерний чи мультитригерний візінг; за відповіддю на лікування глюкокортикостероїдами; за активністю запалення дихальних шляхів — за вмістом метаболітів монооксиду нітрогену в повітрі, що видихається, та в його конденсаті тощо [4,6].

Важливість моніторингу астми та визначення оптимального режиму лікування для досягнення контролю над захворюванням є основою менеджменту БА. Для моніторингу контролю можливе використання чисельних прийомів, включаючи спірометрію, оцінку гіперреактивності дихальних шляхів та різноманітні опитувальники, які допомагають оцінити якість життя пацієнтів та контроль за хворобою. Проте проведені чисельні дослідження демонстрували низьку цінність даних методів, особливо у дітей, що свідчить про відсутність золотого стандарту контролю за астмою.

Наразі триває пошук альтернативних методів лікування БА, зокрема запропонована терапія, що спрямована на пригнічення продукції ІЛ-4 та -5, 6, 13, 17, TNF $\alpha$ , або блокування рецепторів до цих цитокінів (моноклональні антитіла до ІЛ-4, ІЛ-5 реслізумаб та меполізумаб) та/або — антагоністи рецепторів (до ІЛ-4R $\alpha$  — та до ІЛ-2 — рецепторів), рецепторів ІЛ-1, а також найбільша дискусія, спрямована на застосування антитіл до IgE (антитіла до них — омалізумаб) [3,7].

Таким чином, внаслідок значної фенотипової гетерогенності БА у дітей, що зумовлює певні особливості клінічних форм захворювання, варіабельності перебігу запальних процесів у дихальних шляхах та, відповідно, різної чутливості до стандартної терапії, пошук нових стратегій лікування таких пацієнтів з урахуванням не тільки фенотипових особливостей, але й генетичних маркерів організму, дозволить наблизити індивідуалізований підхід у призначенні лікувально-профілактичних засобів цим пацієнтам. Вивчення генетичних особливостей метаболічних процесів організму дитини допоможе визначитись у виборі

комплексу терапевтичних засобів та зорієнтуватися стосовно подальшого переходу на більш інтенсивний ступінь терапії або до зменшення “агресивності” лікувальних заходів.

**Мета дослідження.** Оцінити ефективність застосування інгаляційних глюкокортикостероїдів за atopічного та неatopічного фенотипів бронхіальної астми в дітей, з урахуванням ацетиляторного статусу хворих для розробки персоналізованих лікувально-профілактичних рекомендацій.

**Матеріал і методи.** Для досягнення мети проведено комплексне клінічно-імунологічне обстеження 119 дітей, хворих на БА. У периферичній крові вивчалися показники клітинного та гуморального імунітету, вміст Т-лімфоцитів та їх субпопуляцій, концентрація імуноглобулінів класів А, М, G, загального E, 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.

Наявність atopічного фенотипу БА встановлювали за наявності обтяженого спадкового алергоанамнезу та позитивних шкірних реакцій із небактеріальними алергенами. Виходячи з оцінки характеру ацетилювання та визначення фенотипів БА (atopічний та неatopічний), нами сформовано 4 клінічні групи: I група — 36 дітей з atopічною БА (АБА) та повільним характером ацетилювання (середній вік пацієнтів — 13,4 $\pm$ 0,6 року, частка хлопчиків — 69,2 $\pm$ 2,2%), II група — 30 пацієнтів зі швидким ацетиляторним статусом й atopічним фенотипом БА (середній вік пацієнтів — 12,3 $\pm$ 0,5 року, частка хлопчиків — 70,0 $\pm$ 2,0), III група — 26 пацієнтів з неatopічним варіантом захворювання та повільним ацетиляторним фенотипом (середній вік пацієнтів — 12,6 $\pm$ 0,6 року, частка хлопчиків — 59,1 $\pm$ 1,6%), IV група — 27 хворих на неatopічну БА (НБА) зі швидким характером ацетилювання (середній вік пацієнтів — 12,5 $\pm$ 0,6 року; (p>0,05), частка хлопчиків — 65,2 $\pm$ 2,0%; (p>0,05). Відсутність вірогідних відмінностей за статтю, віком, місцем проживання свідчила про коректно сформовані клінічні групи порівняння.

Оцінку контролю БА (наявність денних та нічних симптомів захворювання, частоти використання швидкодіючих  $\beta$ 2-агоністів, частоти стаціонарного лікування, частоти загострень, обмеження фізичної активності дитини, частоти позапланових візитів до алерголога) та інструментальну оцінку ступеня контролю астми (оцінки ОФВ1 і ПОШВ видиху до та після тривалого (більше 3 місяців) курсу протизапальної терапії, виключно ІГКС у обстежених дітей, проводили

Таблиця 1

Порівняльна оцінка контролю (у балах) атопічного та неатопічного фенотипів 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
		До початку лікування	Наприкінці лікування		До початку лікування	Наприкінці лікування	
<b>Атопічний фенотип бронхіальної астми</b>							
Клінічні симптоми	Денні симптоми	2,7±0,12	1,8±0,16	НВ	2,6±0,14	2,1±0,16	НВ
	Нічні симптоми	1,8±0,21	0,6±0,13	НВ	2,3±0,20	1,1±0,13	<0,05
	Частота застосування β2-агоністів	1,9±0,20	1,5±0,14	НВ	1,0±0,19	1,0±0,14	НВ
	Обмеження фізичної активності	2,2±0,20	1,6±0,16	НВ	2,0±0,19	1,0±0,16	<0,05
	Частота госпіталізацій	1,8±0,14	1,4±0,11	НВ	1,3±0,13	1,1±0,10	НВ
	Частота загострень	2,3±0,16	2,1±0,14	НВ	3,0±0,15	2,0±0,13	<0,05
	Частота позапланових візитів до алерголога	1,5±0,14	0,8±0,09	НВ	1,3±0,13	0,2±0,08	<0,05
	Сума балів (1)	14,4±0,88	9,5±0,71	НВ	13,8±0,83	8,3±0,70	<0,05
Показники спірографії	ОФВ <sub>1</sub> (% від норми)	1,5±0,20	0,8±0,16	НВ	1,0±0,20	0,5±0,16	НВ
	ПОШВ (% від норми)	2,6±0,16	2,0±0,27	НВ	2,2±0,16	1,5±0,26	НВ
	Сума балів (2)	3,9±0,33	2,8±0,40	НВ	2,8±0,33	2,5±0,38	НВ
Загальна кількість балів		18,2±1,02	16,0±1,13	НВ	16,6±1,02	11,5±1,12	НВ
<b>Неатопічний фенотип бронхіальної астми</b>							
Клінічні симптоми	Денні симптоми	2,8±0,4	1,9±0,4	НВ	2,8±0,2	1,8±0,3	<0,05
	Нічні симптоми	1,7±0,3	0,9±0,3	НВ	1,8±0,3	1,0±0,2	<0,05
	Частота застосування β2-агоністів	1,8±0,4	1,2±0,4	НВ	1,9±0,3	1,1±0,2	<0,05
	Обмеження фізичної активності	1,8±0,5	1,4±0,4	НВ	2,5±0,3	1,4±0,3	<0,05
	Частота госпіталізацій	1,7±0,3	1,1±0,3	НВ	1,8±0,2	1,3±0,3	НВ
	Частота загострень	3,0±0,3	2,0±0,3	<0,05	2,8±0,2	2,2±0,3	НВ

## Оригінальні дослідження

згідно з рекомендаціями міжнародного консенсусу GINA-2015 та наказу МОЗ України № 868 від 08.10.2013р. Ефективність контролювальної терапії БА в клінічних групах порівняння оцінювалася в балах, при цьому зменшення суми балів свідчило про ефективність цієї терапії, а збільшення — про зниження рівня контролю БА.

### Результати дослідження та їх обговорення.

Аналіз показників контролю над захворюванням показав, що за клінічними та спірографічними даними на початку лікування вихідний рівень контролю захворювання у пацієнтів і АБА та НБА залежно від ацетиляторного статусу суттєво не відрізнявся. У таблиці наведена оцінка контролю АБА та НБА у балах за клініко-інструментальною оціночною шкалою залежно від ацетиляторного статусу.

Виходячи з отриманих даних встановлено, що виразніший ефект тривалої протизапальної терапії ІГКС (понад 3 міс.) відзначено у пацієнтів із АБА та швидким ацетиляторним статусом. Так, загальну кількість балів більше 12 зареєстровано у понад половини (62,0%) пацієнтів I групи та лише у кожній четвертій дитини (24,2%,  $P < 0,05$ ) II клінічної групи. Недостатній рівень контролю АБА у дітей за повільного характеру ацетилювання супроводжувався збереженням частих денних та нічних симптомів захворювання, які вимагали додаткового (майже через день) використання  $\beta$ 2-агоністів короткої дії. Так, на тлі застосування ІГКС необхідність додаткового застосування салбутамолу (більше чотирьох разів на тиждень) виникала у третини (38%) дітей I клінічної групи та лише у 18,2% пацієнтів групи порівняння ( $P < 0,05$ ). Одночасно недостатній контроль АБА, за наявності повільного ацетиляторного фенотипу, призводив до обмеження фізичної активності дітей та виникнення понад трьох загострень на рік у даної групи пацієнтів.

Співвідношення хворих з умовно задовільним рівнем клінічного контролю захворювання (сума балів (1) < 12) і з близькими до норми показниками спірографії (сума балів (2) < 4) у I та II групі становило: до курсу лікування ІГКС — 40,0% та 45,0%; 27,3% та 36,6% відповідно, а після проведеного лікування — 65,0% ( $P > 0,05$ ) і 65,0% ( $P > 0,05$ ); 81,9% ( $P < 0,05$ ) та 81,9% ( $P < 0,05$ ) відповідно.

Таким чином, істотного поліпшення контролю у дітей за наявності повільного типу ацетилювання на фоні монотерапії ІГКС не відзначалося. Таке персистування клінічних проявів захворювання свідчило про недостатній рівень контролю АБА у дітей за повільного ацетиляторного фенотипу при лікуванні виключно ІГКС і ставило під сумнів доцільність використання монотерапії ІГКС у цієї

групи пацієнтів, що, можливо, було зумовлено особливостями механізмів запалення дихальних шляхів або втратою чутливості рецепторів [1].

Водночас у пацієнтів зі швидким ацетиляторним статусом застосування ІГКС дозволило вродігдно покращити клінічно-параклінічні показники контролю. Збільшення на 68,1% відносного ризику (ЗВР) та на 58,0% абсолютного ризику (ЗАР) втримання контролю АБА, який визначали як збільшення, завдяки проведеному лікуванню, частини хворих із сумою балів загальної клінічної оцінки менше 12, віддзеркалювали виражений контролюючий ефект ІГКС за наявності швидкого ацетиляторного фенотипу. Мінімальна кількість хворих (МКХ), яких необхідно пролікувати для досягнення хоча б одного позитивного результату, становила 2,2.

Для досягнення поліпшення вентиляційної функції легень, яке визначали як досягнення рівня контролю за даними спірограми (сума балів (2) < 4), необхідно пролікувати ІГКС двох дітей, які страждають на АБА та мають швидкий тип ацетилювання. При цьому ЗВР становило 58,1%, а ЗАР — 47,0%. Такі показники свідчили про високу ефективність монотерапії ІГКС фенотипу АБА за наявності швидкого характеру ацетилювання. Водночас існування невеликої частки хворих, у яких не вдалося досягти контролю над захворюванням, свідчило про доцільність застосування також інших методів лікування у даної категорії пацієнтів, зокрема застосування протизапальних препаратів інших груп у комбінації з ІГКС.

Аналіз ефективності протизапальної терапії у дітей з НБА показав, що за наявності повільного типу ацетилювання, тривале застосування ІГКС не супроводжувалося виразною позитивною динамікою за клінічними показниками контролю поряд із результатами динаміки спірографічних показників. Водночас у пацієнтів зі швидким ацетиляторним фенотипом суб'єктивні клінічні показники захворювання на фоні лікування ІГКС суттєво покращились за рахунок підвищення якості їх життя, а також зменшення частоти денних та нічних симптомів, частоти застосування швидкодіючих  $\beta$ 2-агоністів, зростання фізичної активності хворих та незначного ефекту за спірографічними показниками контролю над хворобою.

Співвідношення хворих з умовно задовільним рівнем клінічного контролю захворювання (сума балів (1) < 12) і з близькими до норми показниками спірографії (сума балів (2) < 4) у III та IV групі становило: до курсу лікування ІГКС — 48,6% та 56,8%; 35,3% та 50,0% відповідно, а після проведеного лікування — 79,6% ( $P < 0,05$ ) та 89,9%



( $P < 0,05$ ); 35,3% ( $P > 0,05$ ) та 33,3% ( $P > 0,05$ ) відповідно.

Збільшення на 59,7% відносного ризику (ЗВР) та на 47,0% абсолютного ризику (ЗАР) втримання контролю НБА, який визначали як збільшення, завдяки проведеному лікуванню, частини хворих із сумою балів загальної клінічної оцінки менше 12, віддзеркалювали виражений контролюючий ефект ІГКС за наявності повільного ацетиляторного статусу в пацієнтів із НБА. Мінімальна кількість хворих, яких необхідно пролікувати для досягнення хоча б одного позитивного результату, становила 1,6.

Для досягнення поліпшення вентиляційної функції легень, яке визначали як досягнення рівня контролю за даними спірограми (сума балів (2) < 4), необхідно пролікувати ІГКС 1,7 дітей, які страждають на НБА та мають повільний тип ацетилювання. При цьому ЗВР становило 68,4%, а ЗАР — 53,0%. Такі показники свідчили про високу ефективність протизапальної терапії НБА за допомогою ІГКС за наявності повільного типу ацетилювання у хворих.

Таким чином, у дітей за наявності повільного типу ацетилювання на фоні терапії ІГКС відзначалося досягнення клінічного благополуччя та істотно поліпшувалися сурогатні показники контролю захворювання. Отримані результати ставили під сумнів «запальну теорію» БА, оскільки найвиразніший ефект ІГКС, за даними літератури, найчастіше відзначався у пацієнтів з АБА. Водночас наведені дані ймовірно пов'язані з індивідуальними генетичними особливостями організму дитини, сповільненням процесів метаболізму за наявності повільного ацетиляторного статусу або особливостями неатопічного фенотипу астми, зокрема нестабільністю даного фенотипу та можливістю його трансформації в атопічну астму тощо.

#### Висновки

1. Контролюючий ефект протизапальної терапії атопічної бронхіальної астми за допомогою інгаляційних глюкокортикостероїдів був вищим у дітей із швидким ацетиляторним статусом, про що свідчило збільшення відносного ризику умовно задовільного рівня контролю на 68,1%, абсолютного ризику контролю бронхіальної астми — на 58,0%, при мінімальній кількості хворих, яких необхідно пролікувати для досягнення хоча б одного позитивного результату — 2,2.

2. У пацієнтів з неатопічним фенотипом бронхіальної астми за наявності повільного ацетиляторного статусу збільшення на 59,7% відносного ризику та на 47,0% абсолютного ризику втримання контролю над захворюванням, віддзеркалюва-

ли виражений контролюючий ефект інгаляційних глюкокортикостероїдів у таких осіб. Мінімальна кількість хворих, яких необхідно пролікувати для досягнення хоча б одного позитивного результату, становила 1,6.

3. При складанні персоналізованих лікувально-профілактичних рекомендацій хворим на бронхіальну астму, врахування фенотипу (атопічного, неатопічного) патології та швидкості ацетиляторних процесів (швидкий, повільний) дозволить покращити результативність та контроль над захворюванням.

#### Перспективи подальших досліджень.

Перспективи подальших досліджень полягають у пошуку оптимальних підходів до визначення індивідуалізованих лікувально-профілактичних заходів хворим на бронхіальну астму.

#### Список літератури

1. Faria da Silva-Martins CL, Couto SC. Inhaled corticosteroid treatment for 6 months was not sufficient to normalize phagocytosis in asthmatic children. *Clin. Transl. Allergy*. 2013; 30; 3(1):28-36.
2. Gauthier M, Ray A, Wenzel SE. Evolving Concepts of Asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2015; 192(6):660-68.
3. Rijssenbeek-Nouwens LH, Fieten KB, Bron AO. High-altitude treatment in atopic and nonatopic patients with severe asthma. *Eur. Respir. J*. 2012; 40: 1374-80.
4. Spycher BD, Kuehni CE. Asthma phenotypes in childhood: conceptual thoughts on stability and transition. *Eur. Respir. J*. 2016; 47: 362-65.
5. Sittka A, Vera J, Schmeck B. Asthma phenotyping, therapy, and prevention: what can we learn from systems biology? *Pediatric Research*. 2013; 73(4):543-52.
6. Siroux V, Gonza'lez JR, Bouzigon E. Genetic heterogeneity of asthma phenotypes identified by a clustering approach. *Eur. Respir. J*. 2014; 43: 439-52.
7. Thomson NC. Novel approaches to the management of noneosinophilic asthma. *Ther. Adv. Respir. Dis*. 2016; 10(3):211-34.

#### References

1. Faria da Silva-Martins CL, Couto SC. Inhaled corticosteroid treatment for 6 months was not sufficient to normalize phagocytosis in asthmatic children. *Clin. Transl. Allergy*. 2013; 30; 3(1):28-36.
2. Gauthier M, Ray A, Wenzel SE. Evolving Concepts of Asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2015; 192(6):660-68.
3. Rijssenbeek-Nouwens LH, Fieten KB, Bron AO. High-altitude treatment in atopic and nonatopic patients with severe asthma. *Eur. Respir. J*. 2012; 40: 1374-80.
4. Spycher BD, Kuehni CE. Asthma phenotypes in childhood: conceptual thoughts on stability and transition. *Eur. Respir. J*. 2016; 47: 362-65.
5. Sittka A, Vera J, Schmeck B. Asthma phenotyping, therapy, and prevention: what can we learn from systems biology? *Pediatric Research*. 2013; 73(4):543-52.
6. Siroux V, Gonza'lez JR, Bouzigon E. Genetic heterogeneity of asthma phenotypes identified by a clustering approach. *Eur. Respir. J*. 2014; 43: 439-52.
7. Thomson NC. Novel approaches to the management

**Оригінальні дослідження**

---

of noneosinophilic asthma. Ther. Adv. Respir. Dis.  
2016;10(3):211-34.

**Відомості про авторів**

Тарнавська Світлана Іванівна — к.мед.н., доцент кафедри педіатрії та дитячих інфекційних хвороб ВДНЗУ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

Шевчук Наталя Мирославівна — к.мед.н., доцент кафедри педіатрії та дитячих інфекційних хвороб ВДНЗУ «Буковинський державний медичний університет» м. Чернівці, Україна.

Крецу Наталя Мирославівна — асистент кафедри педіатрії та дитячих інфекційних хвороб ВДНЗУ «Буковинський державний медичний університет» м. Чернівці, Україна.

Трекуш Єлизавета Захарівна — асистент кафедри педіатрії та дитячих інфекційних хвороб ВДНЗУ «Буковинський державний медичний університет» м. Чернівці, Україна.

Калуцька Наталя Іллівна — асистент кафедри педіатрії та дитячих інфекційних хвороб ВДНЗУ «Буковинський державний медичний університет» м. Чернівці, Україна.

**Сведения об авторах:**

Тарнавская Светлана Ивановна — к.м.н., доцент кафедры педиатрии и детских инфекционных болезней ВГУЗУ «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

Шевчук Наталья Мироновна — к.м.н., доцент кафедры педиатрии и детских инфекционных болезней ВГУЗУ «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

Крецу Наталья Мирославовна — ассистент кафедры педиатрии и детских инфекционных болезней ВГУЗУ «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

Трекуш Елизавета Захаровна — ассистент кафедры педиатрии и детских инфекционных болезней ВГУЗУ «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

Калуцкая Наталья Ильинична — ассистент кафедры педиатрии и детских инфекционных болезней ВГУЗУ «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

**Information about the authors**

Tarnavska S.I. — PhD, Associate Professor of Department of Pediatrics and Children Infectious Diseases HSEI of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi, Ukraine

Shevchuk N.M. — PhD, Associate Professor of Department of Pediatrics and Children Infectious Diseases HSEI of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi, Ukraine.

Kretsu N.M. — Assistant of Department of Pediatrics and Children Infectious Diseases HSEI of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi, Ukraine.

Trekush E.Z. — Assistant of Department of Pediatrics and Children Infectious Diseases HSEI of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi, Ukraine.

Kalutska N.I. — Assistant of Department of Pediatrics and Children Infectious Diseases HSEI of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi, Ukraine.

*Надійшла до редакції 16.11.2017*

*Рецензент – проф. Сорокман Т.В.*

*© С.І.Тарнавська, Н.М. Шевчук, Н.М. Крецу, Є.З. Трекуш, Н.І. Калуцька, 2018*

---