

УДК 616.248-053.2-097:577.1

С. І. Тарнавська

Буковинський державний медичний  
університет, м. Чернівці

## ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ В ДІТЕЙ, ЗАЛЕЖНО ВІД ТИПУ АЦЕТИЛЮВАННЯ НА ТЛІ ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ

**Ключові слова:** бронхіальна астма, діти, ацетилювання, глюкокортикостероїди.

**Резюме.** При проведенні комплексного обстеження 43 дітей, хворих на бронхіальну астму, які отримували протизапальну терапію інгаляційними глюкокортикостероїдами, встановлено, що за наявності повільного типу ацетилювання ризик розвитку тяжкої астми дорівнював: відносний ризик 1,9[95%ДІ:1,4-2,5] при відношенні шансів 3,4[95%ДІ:1,9-6,2]. При цьому, в таких пацієнтів дебют захворювання відзначався переважно в дошкільному віці із розвитком тяжких нападів обструкції бронхів.

### Вступ

Останніми роками накопичення нових даних змінюють сучасне тлумачення механізмів астми. Зокрема, встановлене поняття гетерогенності астми, яке пов'язане з наявністю різних фенотипів захворювання, що визначають її індивідуальні, специфічні функціональні, патогенетичні відмінності, клінічні характеристики та прогноз [4,7]. Відповідним результатом такого перегляду є лімітування гіпотези Th2-запалення, що визначала принципи протизапальної глюкокортикостероїдної терапії [1].

Перспективність цих досліджень є безперечною, оскільки вони наближають розв'язання загадки контрольованості астми як мети терапії, стану при якому перебіг захворювання є стабільним упродовж тривалого часу[6].

На нашу думку, дослідження особливостей перебігу астми в дітей із різними типами ацетилювання, які отримують протизапальну терапію з використанням інгаляційних глюкокортикостероїдів, є доцільними. Їх необхідність пов'язана не тільки з визначенням особливостей перебігу захворювання за певних генетичних характеристик, але й з особливостями генно-середовищних взаємодій, оскільки N-ацетилтрансфераза бере участь в біотрансформації як екзо- так і ендогенних речовин [2,3,5].

### Мета дослідження

Дослідити клініко-параклінічні особливості перебігу бронхіальної астми на тлі протизапальної терапії в дітей шкільного віку за різної активності N-ацетилтрансферази.

### Матеріали і методи

В умовах пульмонологічного відділення ОДКЛ м.Чернівці проведено обстеження 43 дітей шкільного віку, хворих на бронхіальну астму, які отримували протизапальну терапію згідно рекомендаціям міжнародного консенсусу GINA2010

© С.І.Тарнавська, 2012

та наказу МОЗ України №767 від 25.12.2005. Усім дітям проведено комплексне клініко-параклінічне та імунологічне обстеження I-II рівня. Вивчалися показники клітинного та гуморального імунітету: проводили визначення киснезалежного метаболізму еозинофільних і нейтрофільних гранулоцитів крові за тестом з нітросинім тетразолієм (НСТ-тест) у спонтанному та стимульованому пірогеналом варіантах із визначенням його резерву, а також досліджували кількість Т-лімфоцитів та їх субпопуляцій, вміст у сироватці крові імуноглобулінів класів A, M, G, інтерлейкіну-4 (IL-4) та загального IgE. Окрім того дітям, хворим на бронхіальну астму, проводили визначення генетичного маркеру – типу ацетилювання за методом Пребстинг-Гаврилова в модифікації Тимофєєвої з використанням якості тест-препарату сульфадимезину.

Сформовано дві клінічні групи: до I групи увійшли 27 дітей, хворих на БА з повільним типом ацетилювання, II групу склали 16 пацієнтів із швидким ацетиляторним фенотипом. За основними клінічними характеристиками групи спостереження були зіставленими. Так, хлопчиків у I групі було 77,7%, а у II групі – 81,2%. Середній вік пацієнтів I групи дорівнював 11,1 років, а представників II – 11,7 років. За місцем проживання дітей також суттєвої різниці виявлено не було, зокрема, частка міських мешканців у I групі складала 36,4%, а у II – 56,2%.

Оцінку тяжкості перебігу захворювання та лікувальну тактику нападного періоду проводили згідно рекомендацій міжнародного консенсусу GINA2010 та наказу МОЗ України №767 від 25.12.2005. Так, при середньотяжкому та тяжкому персистувальному перебігу астми, використовували інгаляційні глюкокортикостероїдні препарати в режимі середніх доз (в перерахунку по беклометазону 200-400 мкг/добу при середньоважкому та більше 400мкг/добу при тяжкій астмі упродовж не менше трьох місяців).

Статистична обробка одержаних результатів проводилася на персональному комп'ютері з використанням пакету прикладних програм "Statistika 5.0". З позицій клінічної епідеміології визначали абсолютний (AP) та відносний ризик (BP), а також співвідношення шансів (СШ). Дослідження виконані з дотриманням положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину і рекомендацій Комітету з біоетики при Президії АМН України.

### Обговорення результатів дослідження

Аналіз отриманих результатів показав, що в хворих зі швидким типом ацетилювання відмічалася чітка тенденція до частішого виникнення БА в шкільному віці. Так, початок захворювання у віці до трьох років встановлювали у 25,9% дітей I клінічної групи та у 31,3% пацієнтів групи порівняння ( $p < 0,05$ ). Водночас, на дебют симптомів астми в дошкільному віці вказували 51,8% пацієнтів I групи та 18,7% дітей II групи ( $p > 0,05$ ). Проте у віці старше шести років початок бронхіальної астми відзначали у 22,3% представників I групи та 50,0% дітей II клінічної групи ( $p > 0,05$ ). У цілому, ризик розвитку БА в дітей із повільним типом ацетилювання по відношенню до їх однолітків зі швидким ацетиляторним фенотипом виявився нижчим у ранньому віці та вищим у дошкільному віці (табл. 1).

Таким чином, виникнення повторних епізодів обструкції бронхів у дітей із повільним типом ацетилювання повинно насторожувати лікаря стосовно можливого формування бронхіальної астми.

Поряд із цим, аналіз характеру перебігу захворювання показав, що в пацієнтів I клінічної групи відмічався середньотяжкий та тяжкий персистувальний перебіг астми в 33,3% та 66,7% випадків відповідно. В представників II групи ці показники

виявилися наступними: 62,5% ( $p < 0,05$ ) та 37,5% ( $p < 0,05$ ) спостережень. Показники ризику розвитку тяжкої астми в хворих з повільним типом ацетилювання порівняно до швидких ацетиляторів становили: відносний ризик 1,9 [95% ДІ: 1,4-2,5] при відношенні шансів 3,4 [95% ДІ: 1,9-6,2]. Таким чином, можна припустити, що в дітей з повільним типом ацетилювання, вірогідно частіше встановлювали тяжкий персистувальний варіант бронхіальної астми.

Слід вказати, що тільки в хворих із повільним типом ацетилювання відмічений вірогідний зв'язок тяжкості бронхіальної астми та віку хворих, коли виникло захворювання ( $r = -0,5$ ,  $p < 0,05$ ), а також сезонністю захворювання ( $r = 0,5$ ,  $p < 0,05$ ), вмістом лейкоцитів у периферичній крові ( $r = 0,5$ ,  $p < 0,05$ ) та зниженням резерву киснезалежного метаболізму нейтрофільних гранулоцитів крові ( $r = -0,5$ ,  $p < 0,05$ ). Це дало можливість припустити, що дітей з повільним типом ацетилювання виникнення захворювання в ранньому віці із залученням нейтрофільних гранулоцитів крові часто характеризувалося тяжким персистувальним перебігом.

Водночас, проводячи подальший аналіз анамнезу захворювання дітей груп спостереження встановлено, що за частотою госпіталізацій та частотою випадків бронхообструкцій впродовж року обстежені пацієнти не відрізнялися. Так, відповідні показники в дітей I та II груп становили:  $2,7 \pm 0,2$  та  $7,3 \pm 0,4$ ;  $2,5 \pm 0,2$  ( $p > 0,05$ ) та  $7,1 \pm 0,4$  ( $p > 0,05$ ). Показники ризику понад двох госпіталізацій/рік у дітей із повільним типом ацетилювання порівняно з пацієнтами із швидким ацетиляторним фенотипом становили: відносний ризик 1,3 [95% ДІ: 0,9-1,7] при відношенні шансів 1,8 [95% ДІ: 1,0-3,1]. Таким чином, доцільно відзна-

Таблиця 1

Показники ризику дебюту бронхіальної астми в дітей з повільним типом ацетилювання порівняно до швидких «ацетиляторів»

Початок захворювання у віці	Показники ризику	
	BP [95% ДІ]	ВШ [95% ДІ]
до 3 років	0,8 [0,6-1,1]	0,8 [0,4-1,4]
від 3 до 6 років	2,7 [2,1-3,6]	4,6 [2,4-4,8]
після 6 років	0,4 [0,3-0,6]	0,3 [0,1-0,5]

Примітка. BP - відносний ризик, ВШ – відношення шансів, ДІ – довірчий інтервал

Таблиця 2

Динаміка клінічних проявів БОС (в балах) у пацієнтів груп порівняння

Клінічні групи	Кількість дітей	Тяжкість БОС в балах, день хвороби						
		1 день	2 день	3 день	4 день	5 день	6 день	7 день
I група	27	19,1 $\pm$ 0,5	16,7 $\pm$ 0,5	14,3 $\pm$ 0,5	11,1 $\pm$ 0,4	8,1 $\pm$ 0,3	6,8 $\pm$ 0,3	5,1 $\pm$ 0,2
II група	16	15,5 $\pm$ 0,6	13,9 $\pm$ 0,6	11,2 $\pm$ 0,5	9,0 $\pm$ 0,4	7,6 $\pm$ 0,3	6,1 $\pm$ 0,3	4,8 $\pm$ 0,3
p		<0,05	>0,05	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Примітка. БОС – бронхообструктивний синдром

чити, що у хворих із повільним типом ацетилювання напади бронхообструкції частіше вимагали лікування в умовах стаціонару.

Виходячи з цього можна припустити, що характеристика нападів БА, у дітей груп порівняння матиме певні особливості.

У табл. 2 наведена виразність нападів БА у дітей клінічних груп порівняння впродовж перших семи днів лікування в стаціонарі.

Отримані результати дали можливість вважати, що впродовж перших чотирьох днів лікування прояви обструкції бронхів у дітей із повільним типом ацетилювання були більш виразними, ніж у швидких «ацетиляторів». При цьому, при надходженні до стаціонару в дітей І клінічної групи частіше відмічався тяжкий ступінь обструкції бронхів. Так, відносна кількість хворих, у яких тяжкість обструкції бронхів оцінювалася сумою більш ніж 19 балів, у І клінічній групі становила 39,2%, а в ІІ – 17,7% ( $p < 0,05$ ). Відносний ризик розвитку важкого ступеня обструкції бронхів у дітей із повільним типом ацетилювання по відношенню до хворих зі швидким ацетиляторним фенотипом становив 1,5 [95% ДІ: 1,1-2,1] при відношенні шансів 2,1 [95% ДІ: 0,8-5,0].

Відповідно вірогідно тяжкими напади астми в пацієнтів із повільним типом ацетилювання порівняно з швидкими «ацетиляторами» зберігалися на 3 та 4 день госпіталізації. Проте вже до кінця першого тижня лікування стан пацієнтів груп порівняння не відрізнявся. Отримані дані, на нашу думку пов'язані з індивідуальною особливістю відповіді на дезобструктивну та протизапальну терапію, що ймовірно базується на характеристиках імунологічних особливостей запального процесу дихальний шляхів в обстежених пацієнтів.

Таким чином, у пацієнтів з повільним типом ацетилювання які отримували протизапальну терапію порівняно зі швидким ацетиляторами відзначався тяжкий перебіг захворювання, з переважним дебютом в дошкільному віці, що характеризувався більш тяжкими нападами астми, які потребували стаціонарного лікування.

## Висновки

1. У пацієнтів із повільним типом ацетилювання, які отримували протизапальну терапію вірогідно частіше встановлювали тяжкий персистувальний перебіг бронхіальної астми. Показники ризику розвитку важкої астми у хворих із повільним типом ацетилювання порівняно до швидких ацетиляторів становили: відносний ризик 1,9 [95% ДІ: 1,4-2,5] при відношенні шансів 3,4 [95% ДІ: 1,9-6,2].

2. У дітей із повільним типом ацетилювання переважали тяжкі напади обструкції бронхів (відносний ризик - 1,5 [95% ДІ: 1,1-2,1] при відно-

шенні шансів 2,1 [95% ДІ: 0,8-5,0]) із дебютом у дошкільному віці (відносний ризик - 2,7 [95% ДІ: 2,1-3,6] при відношенні шансів 4,6 [95% ДІ: 2,4-4,8]).

## Перспективи подальших досліджень

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні параклінічних особливостей перебігу бронхіальної астми у дітей, із різними генетичними маркерами, що отримували базисну протизапальну терапію.

**Література.** 1. Яковлева О.А. Гетерогенность и фармакотерапия бронхиальной астмы / О.А. Яковлева, А.О. Жамба // Рациональная фармакотерапия. – 2010. – №2. – С.34-36. 2. Batra J. Arylamine N-acetyltransferase gene polymorphisms: markers for atopic asthma, serum IgE and blood eosinophil counts / J. Batra, S.K. Sharma, B. Ghosh // Pharmacogenomic. – 2006. – Vol.7, №5. – P.673-682. 3. Christiani D.C. Genetic susceptibility to occupational exposures / D.C. Christiani, A.J. Mehta, C.L. Yu // Occup. Environ. Med. – 2008. – Vol. 65, №6. – P.430-436. 4. Just J. Two novel, severe asthma phenotypes identified during childhood using a clustering approach / J. Just, R. Gouvis-Echraghi, S. Rouve [et al.] // Eur. Respir. J. – 2012. – Vol. 40. – P.55-60. 5. Pawlik A. N-acetyltransferase 2 (NAT2) polymorphism in patients with atopic asthma / A. Pawlik, Z. Juzyszyn, B. Gawronska-Szklarz // Arch. Med. Res. – 2009. – Vol.40, №4. – P.264-267. 6. Sharples J. Long-term effectiveness of a staged assessment for paediatric problematic severe asthma / J. Sharples, A. Gupta, L. Fleming [et al.] // Eur. Respir. J. – 2012. – Vol. 40. – P. 264-267. 7. Wang F. Different inflammatory phenotypes in adults and children with acute asthma / F. Wang, X.Y. He, K.J. Baines [et al.] // Eur. Respir. J. – 2011. – Vol. 38. – P.567-574.

## ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ, В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТИПА АЦЕТИЛИРОВАНИЯ НА ФОНЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

*С.И. Тарнавская*

**Резюме.** При проведении комплексного обследования 43 детей, больных бронхиальной астмой, которые получали противовоспалительную терапию ингаляционными глюкокортикостероидами, показано, что при наличии медленного типа ацетилювания риск развития тяжелой астмы составил: относительный риск 1,9 [95% ДІ: 1,4-2,5] при соотношении шансов 3,4 [95% ДІ: 1,9-6,2]. При этом, у таких пациентов дебют заболевания отмечали преимущественно в дошкольном возрасте с развитием тяжелых приступов обструкции бронхов.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, дети, ацетилювание, глюкокортикостероиды.

## FEATURES OF THE CLINICAL COURSE BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN DEPENDING ON ACETYLATION TYPE AGAINST A BACKGROUND OF INFLAMMATORY THERAPY

*S.I. Tarnavska*

**Abstract.** When carrying out a comprehensive survey of 43 children suffering from bronchial asthma who were given anti-inflammatory therapy with glucocorticosteroids inhalation, has been shown the presence of slow type of acetylation the risk of the severe asthma development constituted: relative risk, 1.9 [95% CI : 1.4-2, 5 ] at ratio of chances 3.4 [95% CI : 1.9-6, 2]. Thus, in these patients, the debut of the disease was observed mainly in the preschool years with the development of severe attacks of bronchial obstruction.

**Key words:** children, bronchial asthma, acetylation, glucocorticosteroids

**Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)**

*Clin. and experim. pathol. - 2012. - Vol.11, №3(41). - P.114-116.*

*Надійшла до редакції 25.08.2012*

*Рецензент – проф. Т.В.Сорокман*

*© С.І.Тарнавська, 2012*