

## ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ПОЛЕГШУВАЛЬНОГО ЛІКУВАННЯ ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ ФЕНОТИПУ ПІЗЬНОГО ПОЧАТКУ ЗАЛЕЖНО ВІД АЦЕТИЛЯТОРНОГО ПОЛІМОРФІЗМУ

Гарас М.Н., Романчук В.В.

Буковинський державний медичний університет

У статті на основі аналізу динаміки нападу бронхіальної астми оцінено ефективність полегшувального лікування у дітей, що хворіють на бронхіальну астму фенотипу пізнього початку, залежно від ацетиляторного статусу. Тяжкість бронхообструктивного синдрому при надходженні хворих до стаціонару під час загострення захворювання оцінювали за бальною шкалою. Для оцінки ацетиляторного статусу використовували пробу із сульфадимезином. Встановлено, що прояви обструкції бронхів упродовж першого тижня лікування в стаціонарі були виразніші в дітей, хворих на бронхіальну астму з фенотипом пізнього початку та швидким ацетиляторним статусом. Водночас, темпи дезобструкції виявилися швидшими у дітей з фенотипом БА пізнього початку та повільними ацетиляторними механізмами, за рахунок частішої необхідності у комбінованій бронхолітичній терапії, компонентом якої вірогідно частіше виступали глюкокортикостероїди. Установлено, що показники ефективності полегшувальної терапії виявилися кращими у дітей з фенотипом БА пізнього початку та повільним ацетиляторним механізмом.

**Ключові слова:** бронхіальна астма, діти, фенотип пізнього початку, ацетилювання.

**Постановка проблеми.** Неоднорідність фенотипів бронхіальної астми (БА) наразі є відправною точкою для нових підходів щодо класифікації, дослідження механізмів розвитку та досягнення контролю захворювання вже в найближчому майбутньому. Фінальним підходом вважається визначення нових фенотипів на основі основних патологіологічних механізмів (тобто концепції ендотипування) [1, с. 355-361] для більш точного прогнозування майбутніх ризиків тяжкого нападу та неконтрольованості. Кінцевою метою є розробка нових конкретних, цілеспрямованих та персоналізованих терапевтичних настанов щодо досягнення контролю та ефективною дезобструктивної терапії з урахуванням виокремлення субгруп пацієнтів [2, с. 1247-1248; 3, с. 947-958].

**Аналіз останніх досліджень і публікацій.** Серед частки пацієнтів із неконтрольованим перебігом захворювання чільне місце посідають діти із тяжкою астмою [4, с. 315-323]. Щонайменше 10-12% пацієнтів із БА страждають на тяжку форму захворювання, яка не піддається контролю, незважаючи на уникнення контакту з тригерними чинниками навколишнього середовища, проведення адекватної терапії та оптимальне дотримання режиму лікування [5, с. 1200-1206; 6, с. 232-237].

Одним із аспектів недостатнього контролю БА є її фенотипова неоднорідність, зокрема, за віком дебюту (астма раннього та пізнього початку), характеру запалення бронхів (еозинофільний та нееозинофільний), швидкістю обструкції нижніх дихальних шляхів (торпідна та лабільна обструкція), відповіддю на базисну терапію (стероїд-чутлива та резистентна БА) [7, с. 69-71; 8, с. 627-634; 9, с. 46-57].

**Виділення невирішених раніше частин загальної проблеми.** Оскільки БА належить до мультифакторіальних захворювань, то, поряд із чинниками середовища, значну роль відіграють і фактори генетичної схильності, т.зв. «генетичні детермінанти», зокрема, ацетиляторні механізми, що характеризують особливості II фази системи біотрансформації ксенобіотиків, роль яких у розвитку захворювання, а також у формуванні адекватної відповіді на лікування, особливо у

дитячому віці, є маловивченою та, почасти, дискутабельною.

**Метою дослідження** було підвищити ефективність полегшувального лікування фенотипу бронхіальної астми пізнього початку у дітей на підставі аналізу динаміки нападу та досягнення контролю.

**Матеріал та методи.** З метою оцінки ефективності лікування дітей з фенотипом БА пізнього початку на базі пульмонологічного відділення КМУ «Обласна дитяча клінічна лікарня» (м. Чернівці) обстежено 72 дитини. Діагноз захворювання та його тяжкість верифікували на підставі чинних національних [10, с. 1-15] та міжнародних [11, с. 1-93] регламентувальних документів. До I клінічної групи увійшли 34 дитини, хворих на ранній фенотип бронхіальної астми із повільним ацетиляторним статусом, II клінічну групу сформували 38 дітей із фенотипом бронхіальної астми раннього початку та швидкими ацетиляторним механізмом.

За основними клінічними характеристиками групи були співставлюваними. Так, середній вік школярів I клінічної групи становив  $13,8 \pm 0,4$  року, а дітей II клінічної групи –  $12,7 \pm 0,4$  року ( $p > 0,05$ ), більше половини пацієнтів обох груп склали хлопчики (61,7% та 65,8% у I та II групах відповідно,  $p_0 > 0,05$ ) та мешканці сільської місцевості (70,5% та 65,8% у I та II групах відповідно,  $p_0 > 0,05$ ). Усі діти хворіли на персистуючий перебіг захворювання, зокрема, легка персистуюча БА спостерігалася у 11,7% та 21,1% хворих I та II груп відповідно ( $p_0 > 0,05$ ), БА середньої тяжкості – у 50,0% та 42,1% представників I та II клінічних груп ( $p_0 > 0,05$ ), тяжка персистуюча БА зустрічалася у третини дітей кожної групи (38,2% та 36,8% відповідно,  $p_0 > 0,05$ ).

Усі діти отримували еквівалентний тяжкості нападу об'єм полегшувального лікування, що визначається чинними стандартами надання медичної допомоги [10, с. 1-15].

Тип ацетилювання визначали за методом Пребстинг та Гаврилова у модифікації Тимофеевої (1971) за допомогою фотоелектроколориметра [12, с. 454-457; 13, с. 61-64]. Вміст у сечі хворих

ацетильованого сульфадимезину менше 75% оцінювали як повільний тип ацетилювання, а більше 75% – як швидкий тип [14, с. 10-13; 15, с. 1-20].

Тяжкість бронхообструктивного синдрому (БОС) при надходженні хворих до стаціонару під час загострення захворювання оцінювали за бальною шкалою [16, с. 1-23]. Посилення проявів БОС відображалось зростанням оцінки за бальною шкалою.

Для результатів, що відповідали нормальному розподілу, визначали середню арифметичну вибірки (M), величину стандартного відхилення (s) та стандартної похибки (m), максимальні та мінімальні значення. При оцінці вірогідності різниці показників вираховували коефіцієнт Стьюдента (t). За вірогідну різницю приймали різницю при  $p < 0,05$ . Ефективність проведеного лікування оцінювали з урахуванням зниження (ЗАР) абсолютного ризику, зниження відносного ризику (ЗВР) із урахуванням мінімального числа хворих, котрих необхідно пролікувати для отримання одного позитивного результату (ЧХНП). Визначали претестові та посттестові шанси розвитку тяжкої астми за претестовою та посттестовою вірогідністю [17, с. 23-56, 18, с. 20-180].

**Виклад основного матеріалу дослідження.** Встановлено, що в дітей II клінічної групи прояви обструкції бронхів упродовж тижня лікування в стаціонарі виразніші, ніж у пацієнтів з фенотипом БА пізнього початку та повільними ацетиляторними механізмами (рис. 1).

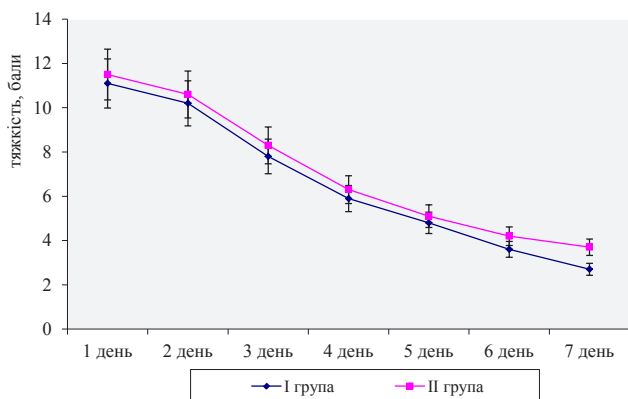


Рис. 1. Динамічна бальна оцінка тяжкості нападу бронхіальної астми в дітей клінічних груп

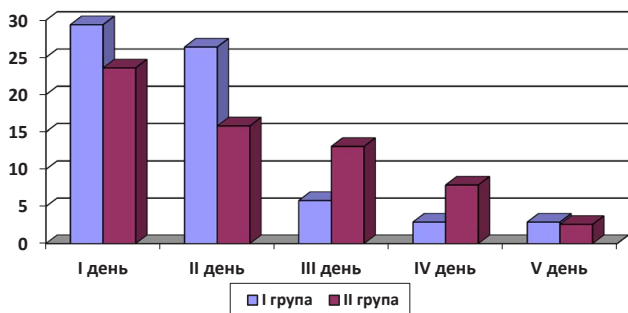


Рис. 2. Частка дітей із виразною бронхообструкцією (більше 12 балів) впродовж 5-ти днів стаціонарного лікування

Водночас, темпи дезобструкції виявилися швидшими у дітей з фенотипом БА пізнього початку та повільними ацетиляторними механізмами ( $8,4 \pm 0,6$  бали та  $7,7 \pm 0,4$  бали у представників

II клінічної групи відповідно,  $p > 0,05$ ). На I-II добу стаціонарного лікування частка дітей з виразною обструкцією бронхів (більше 12 балів) була більшою у пацієнтів I клінічної групи, у наступні дві доби – у дітей з фенотипом БА пізнього початку та швидким ацетиляторним статусом.

У дітей обох клінічних груп компонентами полегшувальної терапії виступали  $\beta_2$ -адреноміметики короткої дії, глюкокортикостероїди (ГКС) та препарати метилксантинів.

Поряд із тим, що виразніші прояви бронхообструктивного синдрому у дітей виявлено у пацієнтів з фенотипом БА пізнього початку та швидким ацетиляторним статусом, вірогідно частіше потребували комплексного використання бронхолітичних засобів діти I клінічної групи, що ймовірно, пояснюється більшою часткою дітей із виразною бронхообструкцією у вказаній групі пацієнтів. Дискретний аналіз використання комбінації бронхолітичних засобів у пацієнтів з фенотипом БА пізнього початку залежно від ацетиляторного статусу наведений у таблиці.

Таблиця

**Характер дезобструктивної терапії у період нападу бронхіальної астми у дітей з фенотипом БА пізнього початку залежно від ацетиляторного статусу**

Варіант дезобструктивної терапії	I група, %	II група, %	$P_\phi$
Інгаляційні $\beta_2$ -агоністи*	17,6	42,2	$< 0,05$
Інгаляційні $\beta_2$ -агоністи* + ГКС	11,8	7,8	$> 0,05$
Інгаляційні $\beta_2$ -агоністи* + ГКС + пероральні теофіліни	26,5	17,4	$> 0,05$
Інгаляційні $\beta_2$ -агоністи* + системні ГКС + парентеральний еуфілін	44,1	32,6	$> 0,05$

Примітки: 1. \* – інгаляційні  $\beta_2$ -агоністи короткої дії (сальбутамол);

2. ГКС – глюкокортикостероїди

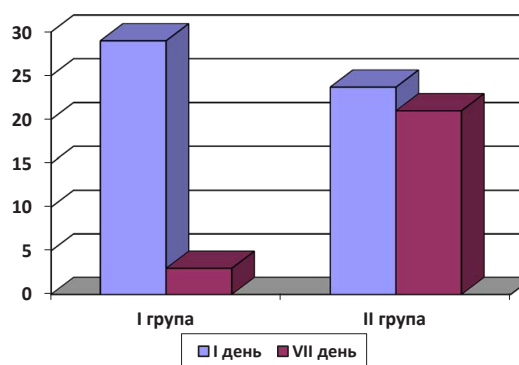


Рис. 3. Частота торпідного перебігу бронхіальної астми (за бальною оцінкою тяжкості) на тлі полегшувального лікування

Установлено, що поряд із необхідністю комбінованої бронхолітичної дії з фенотипом БА пізнього початку та повільним ацетиляторним механізмом, представники даної групи дітей вірогідно частіше отримували ГКС (82,4%), ніж школярі із швидким ацетиляторним статусом (57,9%,  $P_\phi < 0,05$ ), зокрема, частіше у I групі ГКС використовувалися як топічно (11,7%), так і системно (70,6%), ніж у

представників групи порівняння (5,2% та 52,7% відповідно,  $P_{\phi} > 0,05$ ). Також дещо частіше для ефективно дезобструктивної терапії діти з фенотипом БА пізнього початку та повільним ацетиляторним статусом потребували парентерального введення еуфіліну на тлі інфузійної терапії (44,1% проти 32,6% у дітей II клінічної групи,  $P_{\phi} > 0,05$ ).

Таким чином, на тлі полегшувальної терапії вказаними препаратами відмічався регрес тяжкості нападу на VII день госпіталізації порівняно з I днем (рис. 3).

При оцінці динаміки тяжкості нападу відмічено, що у дітей I клінічної групи частіше досягався дезобструктивний ефект, ніж серед школярів з фенотипом БА пізнього початку та швидким ацетиляторним статусом. Так, ЗВР збереження виразної бронхообструкції (більше 4-х балів) на тлі полегшувального лікування у дітей I клінічної групи на VII день стаціонарного лікування сягав 90,1%, ЗАР=26,5% при ЧХНП 1,1 хворих. Водно-

час, показники ефективності бронхолітичної терапії у дітей з фенотипом БА пізнього початку та швидким ацетиляторним механізмом виявилися гіршими, зокрема, ЗВР збереження виразної бронхообструкції на VII день госпіталізації становив 11,3%, ЗАР=2,7% при ЧХНП 8,8 хворих.

**Висновок.** Таким чином, отримані дані дають підстави вважати, що показники ефективності полегшувальної терапії виявилися кращими у дітей з фенотипом БА пізнього початку та повільним ацетиляторним механізмом, що, певне, пояснюється тривалішим метаболізмом препаратів в організмі та, відповідно, пролонгацією їх клінічного ефекту поряд із агресивнішою комбінованою бронходилатаційною терапією у пацієнтів даної клінічної групи.

**Перспективи подальших досліджень** полягають в оцінці ефективності базисного протизапального лікування у дітей з фенотипом БА пізнього початку залежно від ацетиляторного статусу.

## Список літератури:

1. Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome / J. Luttvall, C.A. Akdis, L.B. Bacharier, [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2011. – Vol. 127. – P. 355–360.
2. Bourdin A. Clustering in asthma: why, how and for how long? / A. Bourdin, P. Chaney // *Eur. Respir. J.* – 2013. – Vol. 41. – P. 1247–1248.
3. Pharmacological treatment of severe, therapy-resistant asthma in children: what can we learn from where? A. Bush, S. Pedersen, G. Hedlin, [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2011. – Vol. 38. – P. 947–958.
4. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program / W.C. Moore, D.A. Meyers, S.E. Wenzel, [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2010. – Vol. 181. – P. 315–323.
5. Beyond atopy: multiple patterns of sensitization in relation to asthma in a birth cohort study / A. Simpson, V.Y. Tan, J. Winn, [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2010. – Vol. 181. – P. 1200–1206.
6. Levine S. J. Narrative Review: The Role of Th2 Immune Pathway Modulation in the Treatment of Severe Asthma and Its Phenotypes / S. J. Levine, S. E. Wenzel // *Annals of Internal Medicine.* – 2010. – Vol. 152, № 4. – P. 232–237.
7. Уманець Т.Р. Клініко-анамнестичні особливості фенотипів бронхіальної астми у дітей / Т.Р. Уманець // *Перинатологія та педіатрія.* – 2011. – № 2. – С. 69–71.
8. Carolan B.J. Clinical phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease and asthma: recent advances / B.J. Carolan, E.R. Sutherland // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology.* – 2013. – Vol. 131, № 3. – P. 627–634.
9. Green R.H. Stability of inflammatory phenotypes in asthma / R.H. Green, I. Pavord // *Thorax.* – 2012. – № 2. – P. 46–57.
10. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при бронхіальній астмі [Електронний ресурс]: Наказ МОЗ України від 08.10.2013 № 868 // Режим доступу: [www.document.ua](http://www.document.ua).
11. Global strategy for asthma management and prevention, Revised 2014 [Електронний ресурс] / J.M. FitzGerald, E. D. Bateman, J. Bousquet [et al.] // Режим доступу: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org).
12. Першин Г.Н. Методы экспериментальной химиотерапии / Г.Н. Першин. – М.: Медицина, 1971. – С. 454–457.
13. Прунчак С.І. Особливості лікування нападного періоду тяжкої форми бронхіальної астми в дітей шкільного віку залежно від типу ацетилювання / С.І. Прунчак // *Буковинський медичний вісник.* – 2006. – Т.10, № 1. – С. 61–64.
14. Клиническая оценка активности N-ацетилтрансферазы у детей с различными формами диффузных болезней соединительной ткани / Т.М. Ермакова, В.Л. Ковалева, Е.Г. Брежнева [и др.] // *Педиатрия.* – 1983. – № 11. – С. 10–13.
15. Прунчак С.І. Клініко-імунологічна характеристика бронхіальної астми в дітей з різними типами ацетилювання: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.01.10 «Педіатрія» / С.І. Прунчак. – Львів, 2007. – 20 с.
16. Диагностика и лечение острых пневмоний и ОРВИ, осложненных БОС у детей раннего возраста // [Л.А. Безруков, Ю.Н. Нечитайло, С.А.Черевко и др.]; под ред. А.Ф. Мозолевого. – Черновцы, 1989. – 23 с.
17. Medical Epidemiology / [R.S. Greenberg, S.R. Daniels, W.D. Flanders et al.]. – [4th Edition]. – Norwalk, CT: Appleton & Lange, 2004. – 196 p.
18. Біостатистика: [за ред. проф. В.Ф. Москаленка]. – К.: Книга плюс, 2009. – 184 с.

Гарас Н.Н., Романчук В.В.

Буковинский государственный медицинский университет

## ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ОБЛЕГЧАЮЩЕГО ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ, СТРАДАЮЩИХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ ФЕНОТИПА ПОЗДНЕГО НАЧАЛА, В ЗАВИСИМОСТИ ОТ АЦЕТИЛЯТОРНОГО ПОЛИМОРФИЗМА

### Аннотация

В статье на основе анализа динамики приступа бронхиальной астмы оценена эффективность облегчающего лечения детей, страдающих бронхиальной астмой с фенотипом позднего начала, в зависимости от ацетиляторного статуса. Тяжесть бронхообструктивного синдрома (БОС) при поступлении больных в стационар во время обострения заболевания оценивали по балльной шкале. Для оценки ацетиляторного статуса использовали пробу с сульфадимезином. Установлено, что проявления обструкции бронхов в течение первой недели лечения в стационаре были тяжелее у детей, больных бронхиальной астмой с фенотипом позднего начала и быстрым ацетиляторным статусом. В то же время, темпы снижения обструкции оказались быстрее у детей с фенотипом астмы позднего начала и медленными ацетиляторными механизмами за счет более частой необходимости в комбинированной бронхолитической терапии, компонентом которой достоверно чаще выступали глюкокортикостероиды. Установлено, что показатели эффективности дезобструктивной терапии оказались лучше у детей с фенотипом бронхиальной астмы позднего начала и медленным ацетиляторным механизмом.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, дети, фенотип позднего начала, ацетилирование.

Garas M.N., Romanchuk V.V.

Bukovinian State Medical University

## EFFICIENCY ESTIMATION OF RELIEF TREATMENT IN CHILDREN WITH LATE-ONSET PHENOTYPE OF BRONCHIAL ASTHMA DEPENDING ON ACETYLATION POLYMORPHISM

### Summary

In article on the basis of analysis of the asthma attacks dynamics have been evaluated effectiveness of relief treatment of children suffering from late onset asthma phenotype, depending on acetylation status. The severity of bronchial obstruction syndrome of patients on admission to hospital during exacerbation was assessed by point score. Test with sulphadimezin used to assess the acetylation status. It was established that the bronchial obstruction manifestations during the first week of hospital treatment were more severe in children with late onset asthma phenotype and fast acetylation status. However, the relief rate were faster in children with late onset asthma phenotype and slow acetylation mechanisms by necessity more frequent combination bronchodilator therapy, component of which were significant frequently glucocorticoids. It was determined that efficiency indices of relief therapy were better in children with late onset asthma phenotype start and slow acetylation mechanism.

**Keywords:** bronchial asthma, children, late onset phenotype, acetylation.