

## ЕФЕКТИВНІСТЬ БАЗИСНОЇ ТЕРАПІЇ ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ ФЕНОТИПУ ПІЗЬНОГО ПОЧАТКУ, З УРАХУВАННЯМ АЦЕТИЛЯТОРНОГО ПОЛІМОРФІЗМУ

Гарас М.Н., Романчук В.В.

Буковинський державний медичний університет

У статті на основі аналізу досягнення контролю бронхіальної астми оцінено ефективність базисного протизапального лікування у дітей, що хворіють на астму фенотипу пізнього початку, залежно від ацетиляторного статусу. Аналіз досягнення контролю захворювання проводили за результатами АСТ-тесту. Для оцінки ацетиляторного статусу використовували пробу із сульфадимезином. Установлено, що на тлі базисного лікування вірогідно виразнішою виявилася динаміка покращання контролю у дітей з фенотипом бронхіальної астми пізнього початку та швидким ацетиляторним механізмом, ніж у представників з повільним ацетиляторним статусом. Вірогідно кращий контроль у дітей з фенотипом бронхіальної астми пізнього початку та швидким ацетиляторним механізмом зумовлений вірогідно меншою потребою у використанні швидкодіючих  $\beta_2$ -агоністів, за рахунок дещо меншої кратності нічних та денних симптомів, а також меншого обмеження активності. Показники ефективності базисного лікування виявилися кращими у дітей з фенотипом бронхіальної астми пізнього початку та швидким ацетиляторним статусом. На тлі курсу протизапальної інгаляційної терапії в дітей з фенотипом пізнього початку захворювання та повільним ацетиляторним механізмом зниження відносного ризику неконтрольованого перебігу патології становило 72,7%, зниження абсолютного ризику – 48,5%, а число хворих, яких необхідно пролікувати, дорівнювала 2 пацієнти.

**Ключові слова:** бронхіальна астма, діти, фенотип, ацетиляторний статус.

**Постановка проблеми.** Сучасним підходом у лікуванні бронхіальної астми (БА) вважається ступенева терапія з урахуванням тяжкості та досягнення контролю над захворюванням [1, с. 1002-1014]. Контроль астми вважається кінцевою метою терапії [2, с. 53-61]. 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) [3, с. 69-71; 4, с. 627-634; 5, с. 46-57].

**Аналіз останніх досліджень і публікацій.** Ураховуючи наявність різних фенотипів БА, більшість дослідників схиляються до індивідуалізованого (таргетного) підходу до профілактичної терапії пацієнтів [6, с. 65-67]. У літературі залишається відкритим питанням оцінки ефективності базисного лікування астми раннього та пізнього початку залежно від типу ацетилювання, що видається перспективним в аспекті оптимізації індивідуалізованого підходу до тривалої терапії, спрямованої на досягнення повного контролю над симптомами БА.

**Виділення невирішених раніше частин загальної проблеми.** БА пізнього початку, здебільшого, характеризується неатоїчним статусом з персистувальним еозинофільним запаленням дихальних шляхів [7, с. 336-341]. Водночас, даний фенотип, відповідно проведеного кластерного аналізу теж виявився неоднорідним, і включає, як пацієнтів із неатоїчним статусом еозинофілією бронхів та адекватною відповіддю на базисне протизапальне лікування, так і пацієнтів, переважно жіночої статі, з надлишковою масою тіла, нееозинофільним запаленням дихальних шляхів та зниженими форсованими спірометричними показниками, а також групу пацієнтів з контрольованим нетяжким варіантом захворювання та нормальними спі-

рометричними характеристиками [8, с. 674-680]. 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, дискусатабельною.

**Метою** дослідження було оцінити ефективність базисного протизапального лікування фенотипу бронхіальної астми пізнього початку у дітей залежно від ацетиляторного статусу.

**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 [9, с. 1-25] та міжнародних [10, с. 1-64] 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 складала хлопчики (61,7% та 65,8% у I та II групах відповідно,  $p > 0,05$ ) та мешканці сільської місцевості (70,5% та 65,8% у I та II групах відповідно,  $p > 0,05$ ). Усі діти хворіли на персистуючий перебіг захворювання, зокрема, легка персистуюча БА спостерігалася у 11,7% та 21,1% хворих I та II груп відповідно ( $p > 0,05$ ), 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 та контролю об'єм протизапального лікування, що визначається чинними стандартами надання медичної допомоги [9].

Тип ацетилювання визначали за методом Пребстинг та Гаврилова у модифікації Тимофеевої (1971) за допомогою фотоелектроколориметра [11, с. 454-457; 12, с. 61-64]. Як тест-препарат вистовували сульфадимезин у дозі 10 мг/кг перорально, після чого проводили забір сечі протягом доби. Вихід ацетильованого сульфадимезину обчислювали за різницею між загальною та вільною фракціями, що виражали в відсотках. Вміст у сечі хворих ацетильованого сульфадимезину менше 75% оцінювали як повільний тип ацетилювання, а більше 75% – як швидкий тип [13, с. 10-13; 14, с. 1-20].

Визначення ефективності базисної терапії проводили проспективно із інтервалом 3 місяці шляхом оцінки показників контролю над перебігом захворювання з використанням АСТ-тесту. По мірі покращання контролю астми зростала сумарна кількість балів, а показником часткового контролю вважали кількість балів 16 і більше, повного контролю – більше 20 балів [15, с. 1-8].

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 [16, с. 110-135; 17, с. 98-117].

**Виклад основного матеріалу дослідження.** Оскільки основною ціллю протизапальної терапії БА є досягнення та утримання повного контролю, оцінена ефективність контролю захворювання на тлі протирецидивної терапії на підставі проспективних результатів АСТ-тесту.

Динаміка оцінки контролю симптомів захворювання в дітей із фенотипом БА пізнього початку та повільним ацетиляторним механізмом наведена у табл. 1.

Представлені дані свідчать про незначне покращання контролю над проявами БА в дітей із фенотипом БА пізнього початку та повільним ацетиляторним механізмом за рахунок, здебільшого, зменшення обмеження активності та зменшення потреби в  $\beta_2$ -адреноміметиках короткої дії.

Проспективна оцінка контролю симптомів захворювання дітьми з фенотипом БА пізнього початку та швидким ацетиляторним механізмом на тлі базисного лікування засвідчила вірогідно позитивну динаміку у даної групи пацієнтів (табл. 2).

Аналіз наведених даних засвідчує покращання сумарної оцінки контролю симптомів захворювання найбільше за рахунок регресу денних, нічних

симптомів та зменшення обмеження активності, що, в результаті, обумовлює зменшення потреби в інгаляціях швидкодіючих бронхолітиків.

Таблиця 1

**Результати АСТ-тесту в хворих з фенотипом бронхіальної астми пізнього початку та повільним ацетиляторним механізмом до та після курсу протирецидивного лікування ( $M \pm m$ )**

Показники контролю	Оцінка контролю, бали		P
	До призначення лікування	Після призначення лікування	
Обмеження активності	2,7 $\pm$ 0,2	3,4 $\pm$ 0,3	>0,05
Денні симптоми	2,9 $\pm$ 0,3	3,0 $\pm$ 0,4	>0,05
Нічні симптоми	3,1 $\pm$ 0,2	3,4 $\pm$ 0,4	>0,05
Потреба в $\beta_2$ -агоністах	2,4 $\pm$ 0,3	3,0 $\pm$ 0,3	>0,05
Самооцінка контролю	2,9 $\pm$ 0,2	3,0 $\pm$ 0,2	>0,05
Сумарна оцінка	14,0 $\pm$ 1,1	15,8 $\pm$ 1,2	>0,05

Таблиця 2

**Результати АСТ-тесту в хворих з фенотипом бронхіальної астми пізнього початку та швидким ацетиляторним механізмом до та після курсу протирецидивного лікування ( $M \pm m$ )**

Показники контролю	Оцінка контролю, бали		P
	До призначення лікування	Після призначення лікування	
Обмеження активності	2,9 $\pm$ 0,2	4,0 $\pm$ 0,5	>0,05
Денні симптоми	3,0 $\pm$ 0,3	3,6 $\pm$ 0,3	>0,05
Нічні симптоми	3,4 $\pm$ 0,4	4,3 $\pm$ 0,3	>0,05
Потреба в $\beta_2$ -агоністах	3,6 $\pm$ 0,4	4,0 $\pm$ 0,1	>0,05
Самооцінка контролю	3,3 $\pm$ 0,2	3,3 $\pm$ 0,3	>0,05
Сумарна оцінка	16,4 $\pm$ 1,2	19,3 $\pm$ 0,6	<0,05

Таблиця 3

**Результати АСТ-тесту у дітей клінічних груп після курсу протирецидивного лікування ( $M \pm m$ )**

Показники контролю	Оцінка контролю, бали		P
	I клінічна група	II клінічна група	
Обмеження активності	3,4 $\pm$ 0,3	4,0 $\pm$ 0,5	>0,05
Денні симптоми	3,0 $\pm$ 0,4	3,6 $\pm$ 0,3	>0,05
Нічні симптоми	3,4 $\pm$ 0,4	4,3 $\pm$ 0,3	>0,05
Потреба в $\beta_2$ -агоністах	3,0 $\pm$ 0,3	4,0 $\pm$ 0,1	<0,05
Самооцінка контролю	3,0 $\pm$ 0,2	3,3 $\pm$ 0,3	>0,05
Сумарна оцінка	15,8 $\pm$ 1,2	19,3 $\pm$ 0,6	<0,05

У табл. 3 наведений порівняльний аналіз контролю проявів БА (за даними АСТ-тесту) дітьми клінічних груп після курсу базисної терапії. Установлено, що на тлі базисного лікування вірогідно виразнішою виявилася динаміка покращання контролю у дітей з фенотипом БА пізнього початку та швидким ацетиляторним механізмом (з 16,4 $\pm$ 1,2 до 19,3 $\pm$ 0,6 балів,  $P < 0,05$ ),

ніж у представників з повільним ацетиляторним механізмом (з  $14,0 \pm 1,1$  до  $15,8 \pm 1,2$  балів  $P > 0,05$ ). Вірогідно кращий контроль у дітей з фенотипом БА пізнього початку та швидким ацетиляторним механізмом зумовлений вірогідно меншою потребою у використанні швидкодіючих  $\beta_2$ -агоністів, за рахунок дещо меншої кратності нічних та денних симптомів, а також меншого обмеження активності.

Перед проведенням базисної терапії лише 7,1% дітей з фенотипом БА пізнього початку та повільним ацетиляторним механізмом характеризувалася повним контролем захворювання (оцінка АСТ  $\geq 21$  бал), водночас, у II клінічній групі контрольованими прояви захворювання виявилися у 18,2% дітей ( $P > 0,05$ ), частково контрольованими – у 28,5% та 54,5% відповідно ( $P < 0,05$ ). Під впливом протирецидивного лікування повного контролю БА досягли 12,5% пацієнтів I групи та 66,7% представників групи порівняння ( $P < 0,05$ ), часткового контролю – у

37,5% та 66,7% відповідно ( $P < 0,05$ ). Таким чином, на тлі курсу протизапальної інгаляційної терапії в дітей з фенотипом БА пізнього початку та повільним ацетиляторним механізмом зниження відносного ризику неконтрольованого перебігу патології становило 43,2%, зниження абсолютного ризику – лише 5,4%, а ЧХНП дорівнювала 18,5 осіб. Водночас, у пацієнтів з фенотипом БА пізнього початку та швидким ацетиляторним статусом показники ефективності базисної терапії виявилися кращими, зокрема, ЗВР 72,7%, ЗАР 48,5%, ЧХНП 2 пацієнти.

**Висновок.** Таким чином, показники ефективності базисного лікування виявилися кращими у дітей з фенотипом бронхіальної астми пізнього початку та швидким ацетиляторним статусом.

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

### Список літератури:

1. Fanta C. H. Asthma / C. H. Fanta // The New England Journal of Medicine. – 2009. – Vol. 360, № 10. – P. 1002-1014.
2. Managing asthma patients: which outcomes matter? / A. P. Greening, D. Stempel, E. D. Bateman [et al.] // European Resp. Rev. – 2008. – Vol. 17. – P. 53-61.
3. Уманець Т. Р. Клініко-анамнестичні особливості фенотипів бронхіальної астми у дітей / Т. Р. Уманець // Перинатологія та педіатрія. – 2011. – № 2. – С. 69-71.
4. 4. 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.
5. Green R. H. Stability of inflammatory phenotypes in asthma / R. H. Green, I. Pavord // Thorax. – 2012. – № 2. – P. 46-57.
6. Сажин С. І., Ремовська Н. М. Астма фізичного навантаження: клінічно-параклінічна ефективність профілактичного лікування дітей шкільного віку залежно від типу ацетилювання / С. І. Сажин, Н. М. Ремовська // Молодий вчений. – 2016. – № 1 (28), Ч. 3. – С. 65-67.
7. Severe adult-onset asthma: A distinct phenotype / M. Amelink, J. C. de Groot, S. B. de Nijs, [et al.] // J. Allergy and Clinical Immunology. – 2013. – Vol. 132, № 2. – P. 336-341.
8. Three phenotypes of adult-onset asthma / M. Amelink, S. B. de Nijs, J. C. de Groot, [et al.] // Allergy. – 2013. – Vol. 68, № 5. – P. 674-680.
9. 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)
10. 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)
11. Першин Г. Н. Методы экспериментальной химиотерапии / Г. Н. Першин. – М.: Медицина, 1971. – С. 454-457.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. Childhood Asthma Control Test. [Електронний ресурс] / The American Lung Association // Режим доступу: [www.asthmacontrol.com/child](http://www.asthmacontrol.com/child)
16. Medical Epidemiology / [R.S. Greenberg, S.R. Daniels, W.D. Flanders et al.]. – [4th Edition]. – Norwalk, CT: Appleton & Lange, 2004. – 196 p.
17. Біостатистика: [за ред. проф. В. Ф. Москаленка]. – К.: Книга плюс, 2009. – 184 с.

**Гарас Н.Н., Романчук В.В.**

Буковинский государственный медицинский университет

## **ЭФФЕКТИВНОСТЬ БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ ДЕТЕЙ, СТРАДАЮЩИХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ ФЕНОТИПА ПОЗДНЕГО НАЧАЛА, С УЧЕТОМ АЦЕТИЛЯТОРНОГО ПОЛИМОРФИЗМА**

### **Аннотация**

В статье на основании анализа достижения контроля бронхиальной астмы оценена эффективность базисного противовоспалительного лечения детей, страдающих астмой фенотипа позднего начала, в зависимости от ацетиляторного статуса. Анализ достижения контроля заболевания проводили по результатам АСТ-теста. Для оценки ацетиляторного статуса использовали пробу с сульфадимезином. Установлено, что на фоне базисного лечения достоверно выраженной оказалась динамика улучшения контроля у детей с фенотипом бронхиальной астмы позднего начала и быстрым ацетиляторным механизмом, чем у представителей с медленным ацетиляторным статусом. Вероятно лучший контроль у детей с фенотипом бронхиальной астмы позднего начала и быстрым ацетиляторным механизмом обусловлен достоверно меньшей потребностью в использовании быстродействующих  $\beta_2$ -агонистов, за счет несколько меньшей кратности ночных и дневных симптомов, а также меньшего ограничения активности. Показатели эффективности базисного лечения оказались лучше у детей с фенотипом бронхиальной астмы позднего начала и быстрым ацетиляторным статусом. На фоне курса противовоспалительной ингаляционной терапии у детей с фенотипом позднего начала заболевания и быстрым ацетиляторным механизмом снижение относительного риска неконтролируемого течения патологии составило 72,7%, снижение абсолютного риска – 48,5%, а количество больных, которых необходимо пролечить, равнялось 2 пациентам.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, дети, фенотип, ацетиляторный статус.

**Garas M.N., Romanchuk V.V.**

Bukovinian State Medical University

## **EFFECTIVENESS OF BASIC THERAPY OF CHILDREN, SUFFERED FROM LATE ONSET BRONCHIAL ASTHMA, ACCORDIND TO ACETYLATION POLYMORPHISM**

### **Summary**

In article on the basis of analysis of asthma control achieving was evaluated the effectiveness of basic anti-inflammatory treatment in children, suffering from asthma late onset phenotype, depending on acetylation status. The analysis of asthma control achieving was performed on the results ACT-test. To evaluate the acetylation status have used test of sulphadimezin. It was established that, on the basic treatment improvement dynamics control was significantly distinct in children with late onset asthma phenotype and fast acetylation mechanism than patients with slow acetylation status. Significant best control in children with late onset asthma and fast acetylation mechanism caused by significantly less necessity to use short-acting  $\beta_2$ -agonists, by a somewhat smaller frequency rate of night and daytime symptoms and lower limit activity. Performance indices of basic treatment were better in children with late onset asthma start and fast acetylation status. On the background of anti-inflammatory inhalation therapy in children with late onset phenotype and fast acetylation mechanism relative risk reduction of uncontrolled asthma was 72,7%, absolute risk reduction – 48,5%, and the number need treatment of patients equaled 2 patients.

**Keywords:** bronchial asthma, children, phenotype, acetylation status.