

Вплив комплексної базисної терапії на функціональну активність гранулоцитів крові у школярів, хворих на бронхіальну астму, залежно від ацетиляторних фенотипів

У.І. Марусик, к.мед.н., доцент кафедри педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Вищого навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці

Відомо, що бронхіальна астма (БА) належить до мультифакторних захворювань, етіологія і патогенез яких визначаються складною взаємодією генетичних чинників і факторів навколишнього середовища. Дослідження молекулярно-генетичних особливостей спадкової схильності до БА, які широко проводяться останнім часом, зосереджені переважно на виявленні ролі окремих генів та кодованих ними сполук у патогенезі розвитку цього захворювання, а також на тому, як вони впливають на ефективність терапії.

В основі патогенезу бронхіальної астми лежать зміни в імунній відповіді, що призводять до сенсибілізації організму, розвитку алергічного (імунного) запалення дихальних шляхів. Наявність характерних запальних змін обґрунтовує важливість застосування медикаментозних протизапальних препаратів у дітей із БА. Однак при застосуванні базової терапії у дітей із цією патологією не завжди вдається досягти повного контролю над захворюванням. Недостатня ефективність протизапальної терапії БА в деяких випадках зумовила необхідність застосування у дітей нових медикаментів (наприклад, препарату нуклеїнат, діючою речовиною якого є рибонуклеїнова кислота), які б сприяли полегшенню перебігу захворювання.

Оскільки нуклеїнат чинить імуномодулювальні та протизапальні ефекти, можна припустити, що його застосування в комплексній базовій терапії БА у дітей супроводжуватиметься зниженням активності імунної системи.

Враховуючи дані літератури про асоціацію тяжкої БА з генетичним поліморфізмом N-ацетилтрансферази – ферменту, що визначає особливість метаболічних процесів, ми вважали за доцільне оцінити вплив цього препарату в комплексі базисного лікування на особливості імунної відповіді

у хворих на БА дітей, залежно від їхніх ацетиляторних фенотипів.

Мета дослідження – оцінити залежність від ацетиляторних фенотипів впливу рибонуклеїнової кислоти на показники функціональної активності гранулоцитів крові при комплексному лікуванні дітей шкільного віку із БА.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У пульмонологічному відділенні Обласної дитячої клінічної лікарні м. Чернівці у періоді ремісії комплексно обстежено 16 дітей шкільного віку, хворих на БА. Усі школярі в комплексі базової терапії приймали рибонуклеїнову кислоту в дозі 0,25 г на добу протягом 21 дня. За типом ацетилювання хворих розподіляли на дві клінічні групи. До першої (I) клінічної групи увійшли 6 пацієнтів, у яких визначали повільний тип ацетилювання (частка ацетилюваного сульфадимезину в сечі становила в середньому менше 75,0% від загального вмісту сульфадимезину). Другу (II) клінічну групу сформували 10 школярів, у яких відзначався швидкий характер ацетилювання (частка ацетилюваного сульфадимезину в сечі становила в середньому більше 75,0% від загального вмісту сульфадимезину). За основними клінічними ознаками групи порівняння були порівнянними.

До I клінічної групи увійшли діти із середнім віком $11,7 \pm 0,6$ року (4 (66,7%) хлопчики та 2 (33,3%) дівчинки). Групу II (група порівняння) сформували пацієнти із середнім віком $11,4 \pm 0,6$ року ($P > 0,05$ у порівнянні з групою I), 7 (70,0%) хлопчиків та 3 (30,0%) дівчинки (у порівнянні з групою I $P_f > 0,05$ для обох статей). До складу першої клінічної групи увійшли міські та сільські жителі (по 50,0%). Другу групу сформували 90,0% мешканців міст і селищ міського типу

Таблиця 1. Показники функціональної активності нейтрофілів крові у дітей груп порівняння

| Групи хворих | Кількість хворих | Результати НСТ-тесту (%) | | | | Фагоцитарна активність (%) | | Фагоцитарне число (у. о.) | |
|--------------|------------------|--------------------------|-----------------|---------------|-----------------|----------------------------|-----------------|---------------------------|-----------------|
| | | Спонтанний | | Стимульований | | До лікування | Після лікування | До лікування | Після лікування |
| | | До лікування | Після лікування | До лікування | Після лікування | | | | |
| I група | 6 | 42,6 ± 5,9 | 37,6 ± 7,2 | 58,8 ± 5,2 | 54,0 ± 8,3 | 84,0 ± 4,3 | 65,2 ± 2,7 | 8,9 ± 0,9 | 8,0 ± 0,9 |
| II група | 10 | 39,5 ± 5,7 | 27,6 ± 4,3 | 59,8 ± 5,4 | 50,5 ± 3,9 | 85,2 ± 3,3 | 74,6 ± 5,2 | 9,7 ± 1,4 | 6,3 ± 1,1 |

Примітка. P > 0,05 для порівняння всіх показників двох груп.

та 10,0% хворих, які проживають у селах (у порівнянні з групою Pф > 0,05 для обох типів місць проживання).

Серед хворих першої клінічної групи БА легкого ступеня було діагностовано у 1 пацієнта (16,7%), середньої тяжкості – у 3 дітей (50,0%) і тяжка – у 2 осіб (33,3%). У групі школярів зі швидким типом ацетилювання відповідний розподіл за ступенем тяжкості був таким: 1 (10,0%), 7 (70,0%) та 2 (20,0%) пацієнти (Pф > 0,05).

Таким чином, за статтю, віком, місцем проживання та тяжкістю БА клінічні групи порівняння вірогідно не відрізнялися.

Усі діти з БА отримували лікування згідно з Наказом МОЗ України від 08.10.2013 р. № 868 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при бронхіальній астмі».

У всіх дітей визначали фагоцитарну активність – ФА (у %) та фагоцитарне число – ФЧ (в умовних одиницях, у. о.) нейтрофілів крові; проводили аналіз киснезалежного метаболізму еозинофільних та нейтрофільних гранулоцитів крові за показниками спонтанного та стимульованого НСТ-тесту¹, які були виражені у вигляді відносного (%) та абсолютного (у. о.) вмісту формазанпозитивних нейтрофільних та еозинофільних гранулоцитів крові.

Швидкість процесів ацетилювання, які характеризували особливості другої фази системи біотрансформації ксенобіотиків, досліджували за методом Пребстинг – Гаврилова в модифікації Тимофеевої.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою методів варіаційної статистики (з використанням статистичної програми StatSoft Statistica v5.0.) та клінічної епідеміології з визначенням співвідношення шансів (СШ) із зазначенням 95% довірчого інтервалу (95% ДІ).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Після проведеного лікування у хворих обох клінічних груп порівняння відзначалися зміни окисно-відновних процесів у нейтрофільних та еозинофільних гранулоцитах крові, що підтверджувалося даними НСТ-тесту в спонтанному та стимульованому варіантах. У дітей обох клінічних груп виявлено тенденцію до зниження киснезалежної мікро-

боцидності нейтрофілів. Водночас при визначенні показників функціональної активності фагоцитарної ланки імунітету виявлено, що у пацієнтів I клінічної групи в порівнянні із дітьми, у яких відзначався швидкий характер ацетилювання, відбулося більш значне зниження фагоцитарної активності (табл. 1).

Слід також зазначити, що абсолютне число формазанпозитивних нейтрофілів у спонтанному НСТ-тесті менше 0,42 у. о. визначалося у 16,6% пацієнтів із повільним ацетиляторним фенотипом (I група) до лікування та у 83,3% обстежених після лікування (Pф < 0,05). Тоді як у II клінічній групі кількість школярів із таким значенням НСТ-тесту до та після лікування становила 50,0 та 60,0% відповідно (Pф > 0,05). При цьому відносний ризик визначення зазначеного вище абсолютного числа формазанпозитивних нейтрофілів у спонтанному НСТ-тесті у школярів за повільного типу ацетилювання після проведеної терапії становив 1,9 (95% ДІ 1,6-2,4), а абсолютний ризик – 0,3.

Таким чином, використання рибонуклеїнової кислоти в комплексі базисної терапії у хворих на БА дітей було ефективнішим у пацієнтів із повільним ацетиляторним фенотипом, що зумовлено, ймовірно, тривалішою дією препарату.

Водночас у пацієнтів I клінічної групи абсолютне число формазанпозитивних нейтрофільних гранулоцитів крові, за даними НСТ-тесту в стимульованому варіанті, зменшилося у 83,3% випадків, а у II клінічній групі – тільки у 60,0% випадків (Pф > 0,05). При цьому ризик зниження кількості формазанпозитивних нейтрофілів у хворих I клінічної групи відносно другої виявився вищим, а СШ становило 3,3 при 95% ДІ 1,7-6,4.

Використання рибонуклеїнової кислоти в комплексі базисної протизапальної терапії у дітей зі швидким ацетиляторним фенотипом, якщо порівняти із повільними ацетиляторами, супроводжувалося ризиком отримання недостатнього контролю БА, тобто можливість збільшення активності імунної системи (СШ = 3,3, 95% ДІ 1,7-6,4). При цьому зниження відносного ризику недостатнього контролю БА у пацієнтів I клінічної групи становило 28,0%, а зниження ризику – 23,3%. Мінімальна кількість хворих, у яких необхідно було застосувати рибонуклеїнову кислоту у комплексній терапії для досягнення хоча б

¹ Тест із барвником нітросинім тетразолієм (прим. ред.).

Таблиця 2. Показники функціональної активності еозинофілів крові у дітей груп порівняння

| Групи хворих | Кількість хворих | Результати НСТ-тесту (%) | | | |
|--------------|------------------|--------------------------|-----------------|---------------|-----------------|
| | | Спонтанний | | Стимульований | |
| | | До лікування | Після лікування | До лікування | Після лікування |
| I група | 6 | 29,1 ± 5,7 | 18,0 ± 3,7 | 29,0 ± 6,8 | 20,6 ± 5,8 |
| II група | 10 | 16,5 ± 3,4 | 18,8 ± 2,6 | 16,1 ± 3,1 | 20,5 ± 3,2 |

Примітка. $P > 0,05$ для порівняння всіх показників двох груп.

одного випадку підвищення якості контролю БА, дорівнювала 4.

Недостатня ефективність рибонуклеїнової кислоти у комплексі протизапальної терапії для дітей зі швидким ацетиляторним фенотипом зумовлена, ймовірно, швидшим виведенням препарату з організму.

Слід зазначити, що після проведеного лікування у дітей I клінічної групи виявлено тенденцію до зниження киснезалежної мікробіодності еозинофілів, а у пацієнтів II клінічної групи навпаки – до її приросту, за показниками спонтанного та стимульованого НСТ-тесту (табл. 2).

Зменшення частки формазанпозитивних еозинофілів крові у хворих I клінічної групи вказує на ймовірне зниження інтенсивності хронічного запального процесу в організмі. І навпаки, активність цих клітин, що лежить в основі розвитку тяжкої БА та спостерігається у пацієнтів другої клінічної групи, пов'язана, ймовірно, з недостатньою ефективністю базисної терапії у школярів зі швидким типом ацетиляторної активності.

Водночас у пацієнтів із повільним ацетиляторним фенотипом після проведеної терапії абсолютне число формазанпозитивних еозинофілів гранулоцитів крові вище 0,27 у. о., за даними НСТ-тесту в стимульованому варіанті, визначалося у 83,3%, а у II клінічній групі – тільки у 10,0% випадків ($P_f < 0,05$). При цьому зниження відносного ризику недостатнього контролю БА у пацієнтів II клінічної групи становило 88,0%, а зниження абсолютного ризику – 73,3%. Мінімальна кількість хворих, у яких необхідно було застосувати рибонуклеїнову кислоту у складі комплексної терапії для досягнення хоча б одного випадку підвищення якості контролю БА, дорівнювала 1,4. Отримані дані дають підстави вважати, що збільшення кількості таких гранулоцитів у пацієнтів із повільним типом ацетилювання свідчить про можливе збереження алергічного запалення у дітей цієї групи.

Таким чином, застосування рибонуклеїнової кислоти в комплексному лікуванні дітей із бронхіальною астмою сприяє зменшенню інтенсивності запального процесу, однак у пацієнтів із повільним ацетиляторним фенотипом ефективність базисної терапії дещо вища. Слід зазначити, що при застосуванні в комплексному лікуванні препарату нуклеїнат не спостерігалось побічних ефектів терапії.

Висновки

1. Застосування рибонуклеїнової кислоти в комплексі базисної терапії сприяє зменшенню вираженості хронічного запального процесу.

2. У достовірно вищій кількості дітей із повільним ацетиляторним фенотипом відзначено зниження показників киснезалежної мікробіодності еозинофілів гранулоцитів крові, можливо, за рахунок зменшення активності запального процесу в організмі.

3. Мінімальна кількість хворих зі швидким типом ацетилювання, у яких необхідно застосувати рибонуклеїнову кислоту в комплексній терапії для досягнення хоча б одного випадку підвищення якості контролю БА, становить 4.

Список літератури

1. Костроміна В.П. Фактори ризику виникнення бронхіальної астми у дітей / В.П. Костроміна, О.О. Речкіна, К.О. Мельник [та ін.] // Астма та алергія. – 2013. – № 2. – С. 21-24.
2. Cruz A.A. The unbearable cost of severe asthma in underprivileged populations / A.A. Cruz, P.J. Bousquet // Allergy. – 2009. – V. 64. – P. 319-321. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2009.02026.x
3. Безруков Л.О. Особливості перебігу неатопічного фенотипу бронхіальної астми у дітей залежно від характеру їх ацетиляторного статусу / Л.О. Безруков, С.І. Тарнавська // Здоров'я ребенка. – 2014. – № 2 (53). – С. 25-28.
4. Іванова Л.А. Оцінка ефективності базисної терапії тяжкої бронхіальної астми у дітей із делеційним поліморфізмом генів другої фази біотрансформації ксенобіотиків (GSTT1 і GSTM1) / Л.А. Іванова, М.Н. Гарас // Астма та алергія – 2015. – № 3. – С. 56-60.
5. Arram E.O. Clinical and immunological effect of subcutaneous immunotherapy in allergic asthma / E.O. Arram, A.M. Yousef, A. Fathy [et al.] // Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis. – 2017. – V. 66, 1.2. – P. 211-216. doi.org/10.1016/j.ejcdt.2016.10.004
6. Akdis C.A. Therapies for allergic inflammation: refining strategies to induce tolerance / C.A. Akdis // Nature Medicine. – 2012. – V. 18. – P. 736-749. doi:10.1038/nm.2754
7. Ohotnikova Y.N. Topical issues of step-down therapy for pediatric bronchial asthma / Y.N. Ohotnikova // Астма та алергія. – 2014. – № 1. – P. 42-49.
8. Modifiable risk factors for suboptimal control and controller medication underuse among children with asthma / L.A. Smith, B. Bokhour, K.H. Hohman [et al.] // Pediatrics. – 2008. – Vol. 122, № 4. – P. 760-769. DOI: 10.1542/peds.2007-2750
9. Фролов В.М. Сучасний вітчизняний препарат нуклеїнат – фармакологічна активність та клінічне застосування (огляд літератури та матеріали особистих досліджень) / В.М. Фролов, З.Ю. Ткачук, О.В. Круглова // Український медичний альманах. – 2012. – Т. 15, № 4. – С. 217-227.
10. Klein D.C. Arylalkylamine N-acetyltransferase: «the Timezyme» / D.C. Klein // The journal of biological chemistry. – 2007. – V. 282, № 7. – P. 4233-4237. DOI 10.1074/jbc.R600036200
11. Kitalwatte N.C. Acute severe asthma / N.C. Kitalwatte // Sri Lanka Journal of Child Health. – 2011. – V. 40. – P. 18-25.
12. Guilbert T.W. Severe Asthma in Children / T.W. Guilbert, L.B. Bacharier, A.M. Fitzpatrick // J Allergy Clin Immunol Pract. – 2014. – V. 2, № 5. – P. 489-500. http://dx.doi.org/10.1016/j.jaip.2014.06.022.