

EFFICIENCY OF POLYOXYDONIY IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA COMBINED WITH VISCERAL OBESITY AND METABOLIC SYNDROME

L.N.Prystupa

Abstract. On the basis of a clinico-immunologic examination of patients with bronchial asthma combined with visceral obesity and metabolic syndrome it has been proved that the inclusion of polyoxydonii in a course of multimodality treatment of the patients in question raises the efficacy of treatment via a positive influence on cytokine regulation.

Key words: bronchial asthma, visceral obesity, metabolic syndrome, polyoxydonii.

State University (Sumy)

Buk. Med. Herald. – 2006. – Vol.10, №1.- P.59-61

Надійшло до редакції 19.12.2005 року

УДК 616.248-053.2-097:577.1

С.І.Прунчак

ОСОБЛИВОСТІ ЛІКУВАННЯ НАПАДНОГО ПЕРІОДУ ТЯЖКОЇ ФОРМИ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ В ДІТЕЙ ШКІЛЬНОГО ВІКУ ЗАЛЕЖНО ВІД ТИПУ АЦЕТИЛЮВАННЯ

Кафедра педіатрії та дитячих інфекційних хвороб (зав. – проф. Л.О.Безруков)
Буковинського державного медичного університету, м.Чернівці

Резюме. При проведенні комплексного обстеження 117 дітей шкільного віку, хворих на бронхіальну астму відмічено, що тяжка форма бронхіальної астми та відповідно більш тяжкі напади астми відмічалися в пацієнтів із повільним типом ацетилювання. Призначення стандартної дезобструктивної терапії згідно з Міжнародним консенсусом GINA 2004 виявило тенденцію до більш швидких темпів дезобструкції на 3-й день госпіталізації у пацієнтів зі швидким типом ацетилювання в порівнянні з хворими з низькою активністю N-ацетилтрансферази. Використання в стартовій дезобструктивній терапії син-

темних кортикостероїдів призводить до зниження атрибутивного на 23% та відносного ризиків на 53% тяжкості клінічних проявів бронхообструкції, з урахуванням кількості хворих, яких необхідно пролікувати для одержання позитивного результату - 4.3. Водночас ризик необхідності застосування глюкокортикостероїдних препаратів у стартовій терапії нападу астми в дітей із повільним типом ацетилювання становив: $BP=1,5(95\%CI:2,9-9,01)$ та відношення шансів склало $10,5(95\%CI:8,6-127,9)$.

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

Вступ. В останні роки відмічається ріст частоти бронхіальної астми в дітей [9]. Збільшилася кількість хворих на тяжку форму бронхіальної астми та водночас відмічається ріст летальності дітей з тяжким перебігом бронхіальної астми [2]. Згідно з рекомендаціями Міжнародного консенсусу GINA 2004 розроблені та стандартизовані терапевтичні напрями лікувальної тактики при різних формах бронхіальної астми [8]. Проте іноді виникає ситуація, що потребує корекції лікувальних заходів, з урахуванням генетичних особливостей організму.

У джерелах літератури відомості щодо лікування бронхіальної астми в дітей із різними типами ацетилювання поодинокі та неоднозначні [5,10]. Водночас у літературі не розглядаються особливості лікувальної тактики в дітей, хворих на бронхіальну астму в періоді нападу астми з різною активністю N-ацетилтрансферази з урахуванням клініко-імунологічних показників перебігу захворювання.

Мета дослідження. Розробити та оцінити підходи до лікування нападу астми в дітей з різною активністю N-ацетилтрансферази.

Матеріал і методи. В умовах пульмонологічного відділення ОДКЛ №1 м. Чернівці проведено

комплексне клініко-параклінічне та імунологічне обстеження 117 дітей шкільного віку. Вивчалися показники клітинного та гуморального імунітету: проводили визначення киснезалежного метаболізму еозинофільних і нейтрофільних гранулоцитів крові за тестом із нітросинім тетразолієм (НСТ-тест) у спонтанному та стимульованому пірогена-лом варіантах із визначенням його резерву, а також кількість Т-лімфоцитів та їх субпопуляцій [4]. Визначення вмісту в сироватці крові імуноглобулінів класів А, М, G проводили за методом радіальної імунодифузії в агарі за Manchini G. et. al.

Вміст інтерлейкіну-4 (IL-4) та загального IgE в сироватці крові досліджували за допомогою імуоферментного аналізатора PR2100. Усім пацієнтам проводили внутрішньошкірні алергопроби зі стандартними небактеріальними алергенами, результати яких оцінювали за А.А.Польнером. Дітям, хворим на бронхіальну астму проводили визначення генетичного маркера – типу ацетилювання за методом Пребстинг-Гаврилова в модифікації Тимофєєвої з використанням сульфадимезину як тест-препарату [3]. Із загальної когорти хворих виділено 49 дітей з тяжким перебігом захворювання, які залежно від типу ацетилювання сформували клінічні групи порівняння. До

I клінічної групи, в якій середній відсоток ацетилюваного сульфадимезину становив 65,8% увійшли 33 пацієнти. II клінічну групу склали 16 дітей з виходом ацетилюваного сульфадимезину, у середньому, на рівні 82,1%.

За основними клінічними характеристиками, групи спостереження зіставимі. Так, хлопчиків у I групі 72,7%, а в II групі – 81,2%. Середній вік пацієнтів I групи дорівнював 11,1 року, а представників II – 12,4 року. За місцем проживання дітей частка міських мешканців у I групі становила 36,4%, у II – 56,2%.

Клінічну оцінку тяжкості бронхообструкції проводили в динаміці за бальною оцінкою [1]. Оцінку тяжкості перебігу захворювання та лікувальну тактику періоду нападу проводили згідно з рекомендаціями Міжнародного консенсусу GINA 2004. Інтенсивність лікування нападу бронхіальної астми виражали в балах. При цьому призначення інгаляцій сальбутамолу оцінювали в 1 бал, еуфілін – 2 бали, інгаляційні кортикостероїди – 3 бали, системні кортикостероїди – 4 бали, 5 балів - інфузійна терапія: інфузійна терапія з еуфіліном – 7 балів; інфузійна терапія з еуфіліном та глюкокортикостероїдами - 11 балів.

Статистична обробка одержаних результатів проводилася на персональному комп'ютері з використанням пакета прикладних програм "Statistika 5.0". З позицій клінічної епідеміології визначали абсолютний (AP) та відносний ризик (BP), а також співвідношення шансів (СШ). Ефективність проведеного лікування оцінювали за зниженням абсолютного (ЗАР) та відносного (ЗВР) ризиків з урахуванням необхідної кількості хворих (НКХ), яких потрібно пролікувати для отримання одного позитивного результату. Дослідження виконані з дотриманням положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину і рекомендацій Комітету з біоетики при Президії АМН України.

Результати дослідження та їх обговорення. Аналіз проведених досліджень показав, що серед пацієнтів із повільним типом ацетилювання тяжка персистувальна бронхіальна астма трапляється в 49,3% випадках, а в дітей зі швидким типом ацетилювання - у 32% пацієнтів ($p > 0,05$).

Дослідження анамнезу захворювання не виявило вірогідної різниці щодо тривалості перебігу бронхіальної астми серед пацієнтів груп спостереження. Так, у пацієнтів I клінічної групи з тяжким перебігом бронхіальної астми тривалість захворювання становила, у середньому, 6,1 року, а в пацієнтів II клінічної групи - 6,9 року ($p > 0,05$).

Не виявлено суттєвих вірогідних відмінностей щодо спадкового та індивідуального алергоанамнезу в групах порівняння. Так, серед пацієнтів I та II клінічних груп обтяжений спадковий алергоанамнез спостерігався у 39,4 та 50,0% відповідно, та вказівки на прояви індивідуальної алергічної налаштованості виявляли у 48,5% дітей I групи та 31,2% пацієнтів II клінічної групи.

При лікуванні нападу тяжкої персистувальної бронхіальної астми є доцільним пошук доступних та інформативних маркерів прогностичної оцінки не тільки тяжкості дебюту нападу, але й можливої ефективності дезобструктивної терапії в найближчі дні лікування. Можна припустити, що для хворих із повільним типом ацетилювання властиво не тільки більш тяжкий перебіг захворювання, але й високий ступінь обструкції бронхів у період нападу. Дійсно, у 1-й день нападу тяжкої персистувальної астми у хворих з низькою активністю N-ацетилтрансферази клінічні прояви обструкції бронхів склали, у середньому, 19,3 бала, а в дітей зі швидким типом ацетилювання – 17,1 ($p > 0,05$). Тенденція до більш тяжких проявів нападу у хворих I клінічної групи набула вірогідний характер у перші дні лікування. Так, у дітей із повільним типом ацетилювання тяжкість бронхообструкції на 3-й день захворювання складала 14,2 бала, а на 4-й день - 11,0 бала. У хворих зі швидким типом ацетилювання клінічні прояви обструкції бронхів у відповідні дні захворювання становили 11,4 бала ($p < 0,05$) та 9,0 бала ($p < 0,05$). До сьомого дня лікування тяжкість клінічних проявів нападу бронхіальної астми суттєво не відрізнялася в дітей клінічних груп порівняння та становила 5,4 бала в I групі та 4,8 бала в II групі ($p > 0,05$).

Отримані дані дають можливість стверджувати, що повільний ацетиляторний статус не тільки підвищує ризик розвитку тяжкого дебюту нападу бронхіальної астми, але й асоціює із його перебігом упродовж перших чотирьох днів лікування. Вказана особливість нападного періоду тяжкої персистувальної астми у хворих з повільним типом ацетилювання, можливо певною мірою зумовлена різними типами запальної реакції в бронхах щодо пацієнтів зі швидким типом ацетилювання.

Дійсно, у хворих I клінічної групи імунологічні показники в меншій мірі асоційовані з алергічним типом запалення, ніж у дітей II групи. Це проявлялося в тому, що для пацієнтів із повільним типом ацетилювання характерно підвищення метаболічної активності нейтрофільних гранулоцитів крові при більш низькому рівні загального імуноглобуліну E. На відміну від цього, для дітей зі швидким типом ацетилювання характерна активація еозинофільних гранулоцитів крові та вірогідно більш високий рівень загального імуноглобуліну E в сироватці крові. Так, у хворих I клінічної групи резерв киснезалежного метаболізму нейтрофільних гранулоцитів крові за даними НСТ-тесту складав 0,16 ум.од., а еозинофільних гранулоцитів крові 0,02 ум.од. при рівні загального IgE в крові 539±55 МО/мл. У дітей зі швидким типом ацетилювання показники відповідно склали 0,06 ум.од. ($p > 0,05$), 0,01 ум.од. ($p < 0,05$) та 931±72МО/мл ($p < 0,05$).

Вірогідної різниці стосовно вмісту імуноглобулінів класів A, M, G серед пацієнтів груп порівняння з тяжкою формою бронхіальної астми не виявлено. Їх концентрація, у середньому, в I та

Таблиця

**Ефективність різних медикаментозних комплексів у лікуванні нападу
тяжкої бронхіальної астми у хворих зі швидким типом ацетилювання щодо пацієнтів
із повільною активністю N-ацетилтрансферази**

Медикаментозні комплекси	Показники ефективності лікування		
	ЗАР,%	ЗВР,% [95%СІ]	НКХ [95%СІ]
β ₂ -агоністи + системні ГКС	23	53 [10,2-179,1]	4,3 [0,8-14,3]
β ₂ -агоністи+системні ГКС +еуфілін	36,5	95 [7,8-204,1]	2,7 [0,9-25,6]

II групах становила 1,3±0,1, 1,5±0,1, 10,8±0,8 та 1,5±0,2, 1,3±0,1, 11,7±1,1 г/л відповідно (p>0,05). Проте спостерігалася тенденція до підвищення рівня інтерлейкіну-4 у пацієнтів зі швидким типом ацетилювання, що в середньому склав 36,7±9,3 пг/мл, а в дітей I клінічної групи – 14,6±2,9 пг/мл (p>0,05), що ще раз підтверджує переважання реактивного типу запалення серед пацієнтів даної групи.

Незважаючи на більш тяжкий перебіг нападу бронхіальної астми в дітей із повільним типом ацетилювання інтенсивність терапії суттєво не відрізнялася від хворих клінічної групи порівняння. Так, у пацієнтів I клінічної групи інтенсивність лікування в 1-й день нападу склала 7,03±0,8 бала, на 3-й день - 3,9±0,6 бала та на 7-й день - 2,7±0,3 бала. У хворих II клінічної групи в ці дні активність лікування склала відповідно 5,1±1,1, 4,1±1,0 та 2,8±0,5 бала (p>0,05). Відсутність кількісних відмінностей в інтенсивності лікування дітей груп порівняння не виключає якісних особливостей, що можливо відображає стандартний підхід у призначенні дезобструктивної терапії, який визначений відповідними протоколами лікування [6,7,8].

Більш тяжкий перебіг нападу бронхіальної астми у хворих з повільним типом ацетилювання звичайно вимагає використання в комплексній терапії глюкокортикостероїдних препаратів. Так, у 1-й день лікування абсолютний ризик необхідності застосування цих препаратів у дітей I клінічної групи щодо хворих II групи становив 36%, відносний ризик – 1,6 (95%СІ:2,9-9,01) при відношенні шансів – 10,5 (95%СІ: 8,6-127,9).

Призначення системних глюкокортикостероїдів коротким курсом супроводжувалося більш вираженим клінічним ефектом у дітей зі швидким типом ацетилювання. Так, на 3-й день лікування в дітей із повільним типом ацетилювання тяжкість бронхообструкції зменшилася на 5,2 бала, а в дітей зі швидким типом ацетилювання – на 6,7 бала. Ця відмінність клінічної ефективності глюкокортикостероїдів у хворих із різним типом ацетилювання можливо зумовлена не тільки тим, що вони підвищують активність N-ацетилтрансферази [5], але їх впливом на ефекторні клітини запалення [11]. Дані препарати посилюють апоптоз еозинофільних гранулоцитів крові, зумовлюють терапевтичний ефект комплексного лікування у хворих II клінічної групи, в яких алергічний тип запалення в бронхах реалізується через еозинофіли крові - медіаторні клітини запалення. Водночас у дітей із

повільним типом ацетилювання ці препарати можуть подовжувати життєвий цикл нейтрофілів, зменшують таким чином ефективність комплексного лікування. Слід відмітити, що призначення хворим зі швидким типом ацетилювання кортикостероїдів разом з еуфіліном призводить до більш вираженого клінічного ефекту (таблиця).

Підвищення ефективності лікування нападу тяжкої бронхіальної астми у хворих зі швидким типом ацетилювання при призначенні еуфіліну можливо пояснюється тим, що метилксантини посилюють протизапальний ефект кортикостероїдів при алергічному (еозинофільному) типу запалення в бронхах.

Таким чином, проведені дослідження дають підставу вважати, що в пацієнтів із повільним типом ацетилювання відмічалася тенденція до переважання тяжких форм бронхіальної астми та відповідно тяжких нападів бронхообструкції. Проведені комплексні дослідження виявили участь реактивних механізмів запалення в дітей зі швидким типом ацетилювання, водночас у пацієнтів з низькою активністю N-ацетилтрансферази в розвитку запалення в бронхах відігравали роль інші, можливо неалергічні (нейтрофільні) процеси. Внаслідок більш тяжких нападів бронхообструкції хворі з повільним типом ацетилювання вимагали використання більш активної стартової терапії з включенням системних глюкокортикостероїдних препаратів. Використання комплексів: β₂-агоністи, системні глюкокортикостероїди та метилксантини, що клінічно відображається в темпах дезобструкції, було більш ефективним у пацієнтів зі швидким типом ацетилювання, що пов'язано з особливостями перебігу запального процесу в бронхах.

Висновки

1. У пацієнтів із повільним типом ацетилювання відмічається переважання тяжких форм бронхіальної астми та тяжких нападів бронхообструкції.

2. Серед дітей зі швидким типом ацетилювання розвиток запального процесу в бронхах відбувається із залученням переважно еозинофільних гранулоцитів крові. У пацієнтів з повільним типом ацетилювання переважає нейтрофільний компонент запального процесу.

3. У хворих із низькою активністю N-ацетилтрансферази показники ризику необхідності застосування системних глюкокортикостероїдних препаратів в стартовій терапії нападу астми становили: ВР=1,5 (95%СІ:2,9-9,01) та відношення шансів склало 10,5 (95%СІ:8,6-127,9).

4. Використання в стартовій дезобструктивній терапії системних кортикостероїдів у дітей зі швидким типом ацетилювання призводить до зниження атрибутивного ризику (ЗАР=23%) та відносного ризиків (ЗВР=53%, 95%СІ:10,2-179,1) тяжкості загального стану. Залучення в медикаментозний комплекс метилксантинів підвищує ефективність лікування та ЗАР на 36,5%, а ЗВР на 95% (95%СІ:7,8-204,1).

Перспективи подальших досліджень. Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні та оцінці особливостей лікувальної тактики в дітей, хворих на бронхіальну астму з різними генетичними маркерами.

Література

1. Диагностика и лечение острых пневмоний и ОРВИ, осложненных БОС у детей раннего возраста / Безруков Л.А., Нечитайло Ю.Н., Черевко С.А., и др. / Под ред. А.Ф.Мозолевого. - Черновцы, 1989.-23с.
2. Огородова Л.М., Петровская Ю.А и др. Тяжелая бронхиальная астма у детей: факторы риска, течение // Пульмонология.- 2002.-N1.- С.68-71.
3. Першин Г.Н. Методы экспериментальной химиотерапии - М.: Медицина, 1971.- С.454-457.
4. Чернушенко Е.Ф., Когосова Л.С. Иммунологические исследования в клинике.-К.: Здоров'я, 1978.-С.13-16.
5. Яковлева О.А., А.И. Косован и др. Генотипический и фенотипический полиморфизм N-ацетилтрансфераз в роли предикторов бронхолегочных заболеваний // Пульмонология.- 2003.- N4.- С.115-121.
6. Berger W.E. Paediatric pulmonary drug delivery: considerations in asthma treatment // Expert Opin Drug Deliv.- 2005.- Nov; 2(6).-P.965-980.
7. Janson C., de Marco R. et al Changes in the use of anti-asthmatic medication in an international cohort // Eur. Respir J. – 2005.- Dec; 26(6).- P.1047-1055.
8. Global initiative for asthma //Pocket guide for asthma management and prevention.-2004.- 30p.
9. Hannaway P.J. Demographic characteristics of patients experiencing near-fatal and fatal asthma // Allergy Clin. Immunol.- 2000.- Vol.105,N1.- P. 94.
10. Nacak M., Aynacioglu A.S., Filiz A. et al Association between the N-acetylation genetic polymorphism and bronchial asthma //Br.J.Clin. Pharmacol.- 2002.-Vol.54,N6.- P. 671-677.
11. Stock P., Akbari O. et al Respiratory tolerance is inhibited by the administration of corticosteroids // J.Immunol.- 2005. – Dec 1.– Vol.175, N11. – P.7380-7387.

SPECIFIC CHARACTERISTICS OF THE PAROXYSMAL PERIOD OF A SEVERE FORM OF BRONCHIAL ASTHMA IN SCHOOL AGE CHILDREN, DEPENDING OF THE TYPE OF ACETYLTATION

S.I.Prunchak

Abstract. While performing a complex examination of 117 school age children, it was noted that a severe form of asthma and, respectively, more severe attacks of asthma were marked in patients with a slow type of acetylation. The administration of desobstructive standard therapy in conformity with the international consensus GINA 2004 revealed a tendency towards more rapid rates of desobstruction on the third day of hospitalization in patients with a rapid type of acetylation compared with patients with a low activity of N-acetyltransferase. The application of systemic corticosteroids in starting desobstructive therapy results in a reduction of an attributive risk by 23% and relative risks by 53% of the severity of the clinical manifestations of bronchoobstruction with due regard for the number of patients that must be treated in order to obtain a positive result – 4.3. Simultaneously, the risk of the need of using glucocorticosteroid agents in starting therapy of an asthma attack in children with a slow type of acetylation made up: RR=1.5(95%CI:2.9-9.01) and the ratio of chances constituted 10.5(95%CI:8.6-127.9).

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

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Buk. Med. Herald. – 2006. – Vol.10, №1.- P.61-64

Надійшла до редакції 23.12.2005 року