

УДК 616.248-071-053.2

## АСТМА ФІЗИЧНОГО НАВАНТАЖЕННЯ: КЛІНІЧНО-ПАРАКЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ПРОФІЛАКТИЧНОГО ЛІКУВАННЯ ДІТЕЙ ШКІЛЬНОГО ВІКУ ЗАЛЕЖНО ВІД ТИПУ АЦЕТИЛЮВАННЯ

**Сажин С.І.**

Буковинський державний медичний університет

**Ремовська Н.М.**

КМУ «Обласна дитяча клінічна лікарня» м. Чернівці

У статті наведені результати клінічно-параклінічної ефективності базисного лікування дітей, хворих на бронхіальну астму. Обстежено 46 пацієнтів шкільного віку з фенотипом астми фізичного навантаження. Встановлено, що частота неконтрольованої бронхіальної астми у дітей зі швидким типом ацетилювання на тлі протизапальної терапії є вірогідно вищою, ніж у пацієнтів із повільними ацетиляторними процесами. Водночас, зниження абсолютного ризику наявності показнику лабільності бронхів вище 25% у дітей зі швидким ацетиляторним типом становило 44,4%, зниження відносного ризику – 57,1 при мінімальній кількості пацієнтів, яких необхідно пролікувати для досягнення одного позитивного результату – 1,7.

**Ключові слова:** бронхіальна астма, діти, профілактична терапія, фенотип, контроль.

**Постановка проблеми.** Бронхіальна астма (БА) є одним з найбільш поширених хронічних алергічних захворювань дитячого віку [8, 9, 11]. У зв'язку зі зростанням поширеності даної патології, а також із високою частотою випадків неконтрольованої БА, майже щороку оновлюються міжнародні настанови з діагностики та лікування дітей та дорослого населення. Ураховуючи наявність різних фенотипів БА, більшість дослідників схиляються до індивідуа-

лізованого (таргетного) підходу до профілактичної терапії пацієнтів [10, 12].

**Аналіз останніх досліджень і публікацій.** Незважаючи на дискусії щодо наявності окремого фенотипу астми фізичного навантаження в дитячому віці [5], феномен постнавантажувальної бронхоконстрикції дихальних шляхів трапляється у 70-90% пацієнтів [7]. Обмеження фізичної активності повсякчас призводить до погіршення якості життя дітей та їх батьків, а розбіжності

в епідеміологічних даних щодо поширеності фенотипу астми фізичного навантаження підкреслюють його неоднорідність, а також дозволяють припустити наявність різних ендотипів у межах цього варіанту хвороби.

У доступній літературі відсутні дані відносно оцінки ефективності базисного лікування астми фізичного напруження залежно від типу ацетилювання, які видаються перспективними в аспекті оптимізації індивідуалізованого підходу до тривалої терапії, спрямованої на досягнення повного контролю над симптомами БА.

**Мета роботи:** обґрунтувати та оцінити ефективність профілактичної терапії у дітей, хворих на астму фізичної напруги, залежно від швидкості ацетиляторних процесів

**Матеріал і методи дослідження.** На базі пульмоалергологічного відділення обласної дитячої клінічної лікарні (м. Чернівці) обстежено 46 дітей, хворих на бронхіальну астму. Фенотип БА фізичної напруги визначали за допомогою клінічно-анамнестичних (поєва симптомів загострення захворювання після фізичного навантаження) та параклінічних (зниження об'єму форсованого видиху на 1 сек (ОФВ1) на 15% і більше від вихідного показника після бронхопровокаційної проби з дозованим фізичним навантаженням) методів. Критеріями входження у дослідження вважали: вік дитини від 6 до 17 років, діагностовану персистувальну БА, тривалість хвороби не менше трьох місяців, наявність інформаційної згоди батьків та дітей. Критеріями невходження слугували: вік до 6 та старше 18 років; інтермітуюча БА, активне куріння більше десяти цигарок на день, використання препаратів, які могли б вплинути на результати досліджень, сирітство, наявність уроджених вад розвитку бронхів та легень, а також інших захворювань, що супроводжуються синдромом бронхообструкції.

Залежно від типу ацетилювання серед пацієнтів із фенотипом астми фізичної напруги (АФН) сформовано дві групи спостереження. До першої (I) групи увійшло 25 пацієнтів із повільним типом ацетилювання, другу (II) клінічну групу сформував 21 школяр зі швидким типом ацетилювання.

Загальноклінічна характеристика пацієнтів клінічних груп наведена у таблиці 1.

Відсутність вірогідних відмінностей за статтю, віком, тривалістю захворювання, місцем проживання свідчила про коректно сформовані клінічні групи порівняння.

Вивчали клінічні характеристики захворювання (частоту денних та нічних симптомів, наявність обмежень фізичної активності, кількість використання швидкодіючих  $\beta_2$ -адреноміметиків, частоту загострень) [1]. З метою визначення рівня контролю використовували опитувальник – Asthma Control Test (АСТ-тест) [6].

Спірометричне дослідження полягало у динамічному вивченні вихідних показників функції зовнішнього дихання, неспецифічної гіперсприйнятливості дихальних шляхів до непрямого (дозоване фізичне навантаження) бронхопровокаційних агентів. Абсолютні показники порівнювали з номограмою, запропонованою Knudson, яка включає наступні параметри: стать, вік, вагу, зріст.

Для спірографічних обстежень використовували портативний калібрований спірограф. Визначали реакцію бронхів при проведенні проби з дозованим фізичним навантаженням з наступною інгаляцією сальбутамолу. Вираховували показники: «індекс бронхоспазму» (ІБС), «індекс бронходилатації» (ІБД) та інтегральний «показник лабільності бронхів» (ПЛБ) [3].

Тип ацетилювання визначали за методом В.М. Пребстинг – М.І. Гаврилова у модифікації А.М. Тимофєєвої (1971) за допомогою фотоелектроколориметра [2]. Як тест-препарат використовували сульфадимезин у дозі 10 мг/кг перорально, після чого проводили забір сечі протягом доби. Вихід ацетилюваного сульфадимезину обчислювали за різницею між загальною та вільною фракціями, що виражали в відсотках. Уміст у сечі хворих ацетилюваного сульфадимезину менше 75% оцінювали як повільний тип ацетилювання, а більше 75% – як швидкий тип.

Одержані результати дослідження аналізувалися за допомогою комп'ютерних пакетів «STATISTICA 6.0» StatSoft Inc. та Excel XP для Windows на персональному комп'ютері з використанням параметричних і непараметричних методів обчислення.

Для оцінки ефективності лікування визначали зниження абсолютного (ЗАР) та відносного ризиків (ЗВР), мінімальної кількості пацієнтів (МКП), яких необхідно пролікувати для отримання одного позитивного результату. Оцінку ризику реалізації події обчислювали за атрибутивним (АР), відносним ризиками (ВР), співвідношенням шансів (СШ) [4].

**Виклад основного матеріалу дослідження.** Персистувальний та тривалий перебіг БА передбачає профілактичне призначення протизапальних препаратів. Клінічно-анамнестичну оцінку ефективності базисного лікування у пацієнтів груп порівняння проводили через три місяці після початку використання профілактичних лікарських засобів.

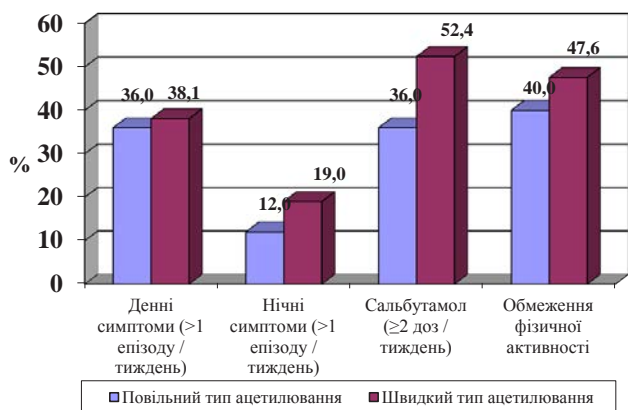
Так, загострення БА відмічалось у  $20,0 \pm 8,0\%$  пацієнтів з повільним типом ацетилювання та фенотипом АФН проти  $38,1 \pm 10,6\%$  ( $P_0 > 0,05$ ) школярів II клінічної групи. АР появи загострення БА серед пацієнтів із швидким типом ацетилювання становив 18,1%, ВР – 1,9 та коливався в межах 95% ДІ від 1,0 до 3,5, при СШ – 2,5 (95% ДІ 0,7-9,2).

Відсоток дітей груп порівняння, в яких відмічалися типові симптоми БА наведений на рис. 1.

Таблиця 1

Загальна клінічна характеристика груп порівняння (M $\pm$ m)

Клінічні групи	Кількість дітей	Хлопчики		Міські мешканці		Тривалість хвороби роки	Середній вік
		%					
Перша група	25	44,0 $\pm$ 9,9		36,0 $\pm$ 9,6		5,8 $\pm$ 0,6	12,6 $\pm$ 0,6
Друга група	21	66,7 $\pm$ 10,3		42,9 $\pm$ 10,8		6,6 $\pm$ 0,8	12,7 $\pm$ 0,7
P <sub>t, q</sub>						>0,05	

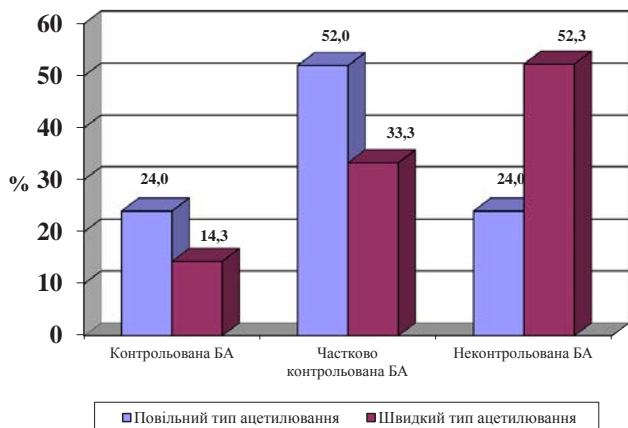


**Рис. 1.** Відсоток дітей I та II клінічних груп з характерними ознаками бронхіальної астми

Для пацієнтів зі швидким типом ацетилювання порівняно з дітьми I клінічної групи АР наявності більше одного епізоду нічних симптомів упродовж тижня становив 7,0%, ВР – 1,6 (95% ДІ 0,8-3,3) та СШ – 1,7 (95% ДІ 0,3-8,8); АР використання швидкодіючих β<sub>2</sub>-агоністів короткої дії – 16,4%, ВР – 1,4 (95% ДІ 0,8-2,7) при СШ – 2,0 (95% ДІ 0,6-6,4); АР наявності обмеження фізичної активності – 7,6%, ВР – 1,2 (95% ДІ 0,6-2,2), СШ – 1,4 (95% ДІ 0,4-4,4). Ідентичною виявилася в групах спостереження частота пацієнтів із наявністю денних симптомів БА.

За результатами АСТ-тесту, середнє значення останнього у пацієнтів груп порівняння, яким було проведено анкетування, вірогідно не відрізнялося і становило 15,6 (95% ДІ 12,3-18,0) та 17,1 бала (95% ДІ 14,5-19,7).

Розподіл пацієнтів груп порівняння за частотою варіантів контролюваності БА залежно від результатів АСТ-тесту представлена на рис. 2.



**Рис. 2.** Розподіл за ступенем контролю пацієнтів груп порівняння

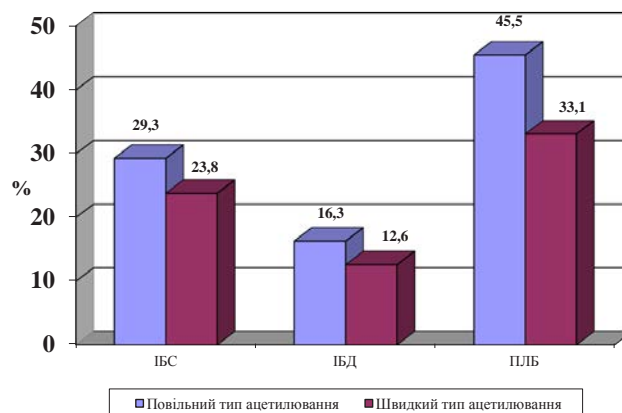
*Примітка:* \* – достовірність різниці показників у дітей I та II клінічних груп при  $p < 0,05$

Таким чином, у дітей з фенотипом АФН за швидкого типу ацетилювання частота неконтрольованої БА є вірогідно вищою, ніж у пацієнтів з аналогічним фенотипом і повільними ацетиляторними процесами: АР становить – 28,3%, ВР – 2,2 (95% ДІ 1,2-4,0) при СШ – 3,5 (95% ДІ 1,0-12,2).

Додатково ефективність базисної терапії БА у пацієнтів з альтернативними типами ацетилювання та наявністю АФН вивчали за показ-

никами гіперсприйнятливості дихальних шляхів до непрямих (дозоване фізичне навантаження) бронхопровокаційних чинників.

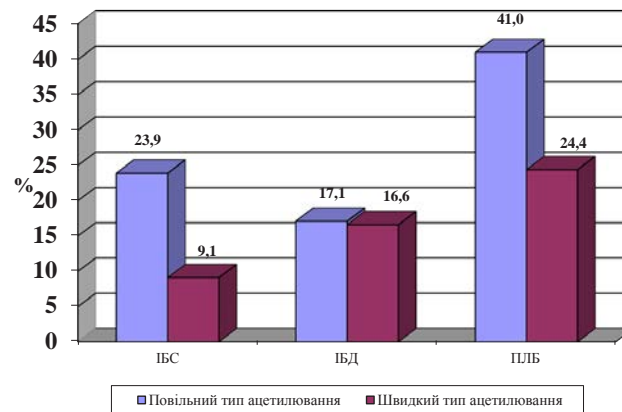
Середні рівні спірометричних показників у дітей I та II клінічних груп під час вихідного обстеження наведені на рис. 3.



**Рис. 3.** Індекси гіперсприйнятливості бронхів до непрямих провокаційних чинників у пацієнтів при первинному візиті

Отже, у пацієнтів із повільним типом ацетилювання та фенотипом АФН індекси лабільності бронхів вищі порівняно зі школярами II клінічної групи, проте відмінності не вірогідні ( $P > 0,05$ ).

Результати повторного спірографічного дослідження, що проведене через три місяці на тлі профілактичного лікування, наведені на рис. 4.



**Рис. 4.** Індекси гіперсприйнятливості бронхів до непрямих провокаційних чинників у пацієнтів при повторному візиті

*Примітка:* \* – достовірність різниці показників у дітей I та II клінічних груп при  $p < 0,05$

Наведені дані демонструють, що у пацієнтів I клінічної групи середнє значення ІБС та ПЛБ вірогідно вище, ніж у дітей з фенотипом АФН та швидким типом ацетилювання. Відсутність позитивних зрушень в показниках, які визначають чутливість бронхів до фізичного навантаження, серед дітей I групи, ймовірно, пов'язана з відносно коротким періодом використання проти-запальних препаратів для даного фенотипу БА, якому притаманне зниження швидкості ацетиляторних процесів.

Використання профілактичних засобів упродовж трьох місяців у пацієнтів зі швидким типом

ацетилювання дозволило знизити абсолютний ризик наявності ІБС вище 15% на 55,6%, знизити відносний ризик у 71,4 (95% ДІ 61,5-80,0) рази при мінімальній кількості хворих, яких необхідно пролікувати для досягнення одного позитивного випадку – 1,4 (95% ДІ 0,1-6,6). ЗАР наявності ПЛБ вище 25% у дітей II клінічної групи, які отримували базисне лікування, становив 44,4%, ЗВР – 57,1 (95% ДІ 46,8-67,0), МКП – 1,7 (95% ДІ 0,1-6,9).

**Висновки і пропозиції.** З метою індивідуалізованого підходу рекомендується при складанні плану базисної терапії бронхіальної астми визначати швидкість ацетиляторних процесів. Незважаючи на тримісячну базисну терапію, частота

неконтрольованої бронхіальної астми в групі дітей зі швидким типом ацетилювання була вдвічі вища порівняно з пацієнтами з повільним ацетиляторним типом, що дозволяє рекомендувати триваліше (до шести місяців) базисне лікування для досягнення контролю над симптомами захворювання. Зміни гіперсприйнятливості дихальних шляхів у динаміці тримісячного спостереження в групах дітей за астми фізичного навантаження та альтернативних типів ацетилювання простежувалися у зниженні індексу бронхоспазму та показника лабільності бронхів, незначному збільшенні індексу бронходилатації. Проте, у пацієнтів зі швидким типом ацетилювання має місце краща відповідь на стандартне базисне лікування.

## Список літератури:

1. Наказ МОЗ України № 868 від 08.10.2013 р. «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги. Бронхіальна астма». – 2013. – Режим доступу – [http://moz.gov.ua/ua/portal/dn\\_20131008\\_0868.html](http://moz.gov.ua/ua/portal/dn_20131008_0868.html)
2. Першин г. Н. Методы экспериментальной химиотерапии / г. Н. Першин. – М.: Медицина, 1971. – С. 454-457.
3. Сидельников В. М. Практическая аллергология детского возраста / В. М. Сидельников, Л. А. Безруков, В. Г. Мигаль. – К.: Здоров'я, 1985. – С. 22-23.
4. Флетчер Р. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины / Р. Флетчер, С. Флетчер, Э. Варнер; пер. с англ. С. Е. Бащинского [3-е изд.]. – М.: Медиа Сфера, 2004. – 352 с.
5. Asthma phenotypes and lung function up to 16 years of age – the BAMSE cohort / J. Hallberg, P. Thunqvist, E. S. Schultz [et al.] // *Allergy*. – 2015. – Vol. 70, № 6. – P. 667-673.
6. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control / E. F. Juniper, P. M. O'Byrne, G. H. Guyatt [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 1999. – Vol. 14 (4). – P. 902-907.
7. Exercise-induced bronchospasm in obese adolescents / W. A. Lopesa, R. B. Radominskib, N. A. Rosa'rio Filhoc [et al.] // *Allergol. Immunopathol.* – 2009. – V. 37. – P. 175-179.
8. Global strategy for asthma management and prevention (GINA 2015 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: [http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA\\_Report\\_2015\\_May19.pdf](http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report_2015_May19.pdf)
9. Ozdoganoglu T. The burden of allergic rhinitis and asthma // *T. Ozdoganoglu, M. Songu / Ther Adv Respir Dis.* – 2012. – Vol. 6. – P. 11-23
10. Phenotyping asthma, rhinitis and eczema in MeDALL population-based birth cohorts: an allergic comorbidity cluster / J. Garcia-Aymerich, M. Benet, Y. Saeys [et al.] // *Allergy*. – 2015. – Vol. 70, № 8. – P. 973-984.
11. Predicting risk for childhood asthma by pre-pregnancy, perinatal, and postnatal factors / Hui-Ju Wen, Tung-Liang Chiang, Shio-Jean Lin, Yue Leon Guo // *Pediatric Allergy and Immunology*. – 2015. – Vol. 26, № 3. – P. 272-279.
12. Sputum inflammatory phenotypes are not stable in children with asthma / L. Fleming, L. Tsartsali, N. Wilson [et al.] // *Thorax*. – 2012. – Vol. 67. – P. 675-681.

**Сажин С.И.**

Буковинский государственный медицинский университет

**Ремовская Н.М.**

КМУ «Областная детская клиническая больница» г. Черновцы

## АСТМА ФИЗИЧЕСКОГО НАПРЯЖЕНИЯ: КЛИНИКО-ПАРАКЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА ЗАВИСИМО ОТ ТИПА АЦЕТИЛИРОВАНИЯ

### Аннотация

В статье приведены результаты клинико-параclinical эффективности базисного лечения детей, больных бронхиальной астмой. Обследовано 46 пациентов школьного возраста с фенотипом астмы физического напряжения. Установлено, что частота неконтролируемой бронхиальной астмы у детей с быстрым типом ацетилювания на фоне противовоспалительной терапии достоверно выше, чем у пациентов с медленными ацетиляторными процессами. с фенотипом астмы позднего начала имели более высокий риск возникновения обострения болезни, требующей госпитализации. В то же время, снижение абсолютного риска наличия показателя лабільности бронхов выше 25% у детей с быстрым ацетиляторным типом, составило 44,4%, снижение относительного риска – 57,1 при минимальном количестве пациентов, которых необходимо пролечить для достижения одного позитивного результата – 1,7.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, дети, профилактическая терапия, фенотип, контроль.

**Sazhyn S.I.**

Bukovinian State Medical University

**Removska N.M.**

MME «Regional Children's Hospital», Chernivtsi

## **EXERCISE-INDUCED ASTHMA: CLINICO-PARACLINIC EFFICACY OF PROPHYLACTIC THERAPY IN SCHOOL-AGE CHILDREN DEPEND OF THE ACETYLTATION TYPE**

### **Summary**

The results of the clinico-paraclinical efficacy of basic treatment in children with bronchial asthma have been presented. We examined 46 school-age patients with exercise-induced asthma phenotype. It has been found that frequency of uncontrolled bronchial asthma in children with fast acetylation type on the background of anti-inflammatory therapy is significantly higher than in patients with slow acetylation processes. At once in patients with fast acetylation type an absolute risk reduction of bronchial lability index higher than 25% was 44,4%, relative risk reduction – 57,1 and number of patients needed to treat for one positive result – 1,7.

**Keywords:** bronchial asthma, children, prophylactic therapy, phenotype, control.