

УДК 616.233-002.2:575.113.2:612.017

А.О. Жамба

ВПЛИВ КАРДОНАТУ НА ДИНАМІКУ ЕНДОГЕННОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ У ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ГЕНЕТИЧНОГО ПОЛІМОРФІЗМУ

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова,
м. Вінниця, Україна

e-mail: alla-ua17@rambler.ru

Резюме: Встановлено, що серед хворих на бронхіальну астму переважали повільні ацетилятори порівняно зі швидкими, на відміну від здорових осіб. На фоні базисної терапії у повільних ацетиляторів ендогенна інтоксикація більш виражена, ніж у швидких ацетиляторів, зростає рівень середньомолекулярних речовин у крові та лейкоцитарний індекс інтоксикації. Комбіноване лікування з використанням на фоні базисної терапії кардонату з урахуванням фенотипу N-ацетилтрансферази 2 зменшує ендогенну інтоксикацію.

Ключові слова: N-ацетилтрансфераза 2, ендогенна інтоксикація, бронхіальна астма, кардонат.

Вступ. Висока розповсюдженість бронхіальної астми (БА) у світі та Україні потребує значної уваги до цієї соціальної та медичної проблеми. У той же час, як свідчать останні висновки світових експертів та нові наукові матеріали, її профілактика та лікування залишаються невтішними за своїми результатами^{4,7}. Це особливо стосується важкого перебігу БА, при якому навіть максимальні дози сучасних базисних лікарських засобів (ЛЗ) не в змозі ліквідувати прояви захворювання^{1,8}. Наукові дослідження щодо ролі поліморфізму N-ацетилтрансферази 2 (NAT2) як для формування БА, так і для її перебігу залишаються дискусійними^{3,10}. Проблема особливо актуальна відносно ефективності фармакотерапії (ФТ), на тлі генетичного поліморфізму NAT2 саме серед населення України. Такі передумови і були основою для вибору напряму проведеного дослідження у хворих на БА.

Мета дослідження. Вивчити ефективність та безпечність базисної терапії БА шляхом оцінки стану ендогенної інтоксикації. Оцінити динаміку ендогенної інтоксикації перебігу БА при застосуванні базисної терапії в поєднанні з кардонатом з урахуванням різної активності ферменту NAT2.

Матеріали та методи дослідження. Згідно з метою та завданнями дослідження, комплекс діагностичних підходів охоплював кон-

тингенти здорових та хворих осіб. Контрольну групу складали здорові добровольці – 50 чоловіків та 50 жінок (середній вік 44,3±1,7 року, середня маса тіла 64,5±1,2 кг) – мешканці Подільського регіону, які були обстежені амбулаторно. Особи контрольної групи були добровільно залучені до дослідження з метою обстеження та наступного порівняння показників, зокрема, виявлення можливих спільних, відмінних генетичних та фенотипових факторів між ними та хворими на БА для з'ясування можливого внеску кожного з них в ініціювання БА, тому ці 2 групи обстежувались за єдиним планом.

Групу хворих на БА складали 242 пацієнти, з них 132 жінки та 110 чоловіків – мешканці м. Вінниця та Вінницької області (середній вік 45±2,1 року, середня маса тіла 71±1,2 кг), які на момент обстеження перебували на лікуванні в пульмонологічному відділенні Вінницької обласної клінічної лікарні (ОКЛ). Критеріями включення хворих у дослідження були: верифікований діагноз – персистуюча БА середнього ступеню важкості в стадії загострення, дихальна недостатність (ДН) I-II ступеня; вік – 16-60 років; наявність клінічних, інструментальних, біохімічних досліджень щодо підтвердження діагнозу; застосування базисної ФТ БА; згода хворих на проведення обстеження та ФТ. Критеріями виключення із дослідження були: відмова від

запропонованого лікування та повторного обстеження; некомплайентні хворі; гострі супутні захворювання; важкий стан хворих; приймання ліків, які не входять до стандартів лікування БА; приймання запропонованих для дослідження протекторів протягом останніх 3 місяців; вагітність і лактація у жінок; алкоголізм; наркоманія; захворювання шлунково-кишкового тракту (ШКТ) у фазі загострення, порушення функції печінки та нирок (за даними клінічних та лабораторних досліджень); інші гострі та хронічні захворювання органів дихання, непереносимість маркерних ЛЗ в анамнезі.

Базисна ФТ хворих на БА відповідала протоколу лікування за Наказом МОЗ України №128 від 19.03.2007 р: 45% пацієнтів застосовували фіксований комбінований ЛЗ серетид, виробництва *Glaxo Smith Kline* (сальметерол + флутиказон) 25 мкг+250 мкг/дозу, по 2 вдихи 2-чі на добу; 55% хворим проводилось комбіноване лікування інгаляційним β_2 -агоністом тривалої дії сальметеролом (виробництва *Glaxo Smith Kline*), 25 мкг по 2 вдихи 2-чі на добу в поєднанні з будесонідом (виробництва *Astra Zeneca*) у дозі 250 мкг по 2 вдихи 2-чі на добу.

За дизайном в залежності від призначеної ФТ пацієнти були поділені рандомізованим методом на групи: 1) група порівняння була обрана рандомізованим методом: 42 пацієнти цієї групи отримували базисну ФТ БА без метаболічних коректорів; 2) 40 пацієнтам призначили базисну ФТ у поєднанні з кардонатом виробництва «Сперко, Україна» (100 мг L-карнітину, 50 мг лізину, 50 мг кокарбоксілази, 50 мг піридоксаль-5-фосфату, кобаламід) по 1 капсулі 3-чі на добу протягом 2 місяців (група «кардонат»).

Таким чином, у дослідженні проведено аналіз динаміки клініко-біохімічних показників, з урахуванням активності у 82 хворих на БА.

Пацієнтам проводили клінічне обстеження, *Asthma Control Test (ACT)* тест контроль, оцінку функції зовнішнього дихання, визначення середньомолекулярних речовин (СМ) в крові та лейкоцитарного індексу інтоксикації (ЛІІ), визначення активності N-ацетилтрансферази 2 до ФТ, через 1 та 2 місяці ФТ.

В обстежених хворих ретельно аналізували дані анамнезу: хвороби, життя, спадковий, алергологічний, медикаментозний. Оцінювали результати клінічних, інструментальних та лабораторних досліджень^{5,6,9}. Лабораторні дослідження – аналізи крові, сечі, харкотиння, загальний білок крові, фібриноген, СРБ, глюкозу та білірубін крові – проводили за загальноприйнятими методиками. Лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛІІ) розраховували за результатами аналізу крові за формулою *Я. Кальф-Каліфа*. Біохімічні методи дослідження виконувалися в акредитованій клініко-діагностичній лабораторії Вінницького національного медичного університету ВНМУ) імені М.І. Пирогова. Для оцінки у хворих на БА та осіб контрольної групи фенотипів ацетилювання проводили фармакологічне тестування з маркерним засобом – сульфадимезином (маркер *NAT2*), за методом *Брайтона і Маршала*. Середньомолекулярні речовини (СМ) крові як показник ендотоксикозу визначали за методикою *Габриєляна-Ліпатової*², що включає процес осаду білків за допомогою трихлороцтової кислоти та оцінку концентрації СМ при $\Delta 254$ нм на спектрофотометрі.

Статистична обробка отриманих результатів дослідження проводилась із застосуванням пакету статистичних програм *Excel-2000*, класичними методами біометрії з використанням кореляційного аналізу, *t*-критерію *Ст'юдента* та точного методу *Фішера*.

Результати дослідження та їх обговорення. Вивчення розподілу фенотипу *NAT2* у осіб контрольної групи та хворих на БА дозволило з'ясувати їх фенотиповий фон. Встановлено, що вміст ацетилюваних метаболітів сульфадимезина в сечі, зібраної за перші 6 годин, коливався від 18,3 до 91,6% у хворих на БА. Отриманий розподіл свідчить (табл. 1), що серед хворих на БА переважають повільні ацетилятори порівняно зі швидкими (65,2%: 34,8%), на відміну від здорових осіб, де переважають швидкі ацетилятори (63%) vs повільних (37%). Отже, перебіг БА у хворих асоціюється із перевагою повільних ацетиляторів майже в 1,87 рази.

Таблиця 1. Структура розподілу активності ферменту *NAT2* у здорових осіб контрольної групи та у хворих на БА (у %)

0-6 годин		6-12 годин	
Повільні ацетилятори	Швидкі ацетилятори	Повільні ацетилятори	Швидкі ацетилятори
Контрольна група			
37%	63%	43%	57%
Хворі на БА			
65,2%	34,8%	53,2%	46,8%

Виходячи з того, що ацетилювання різних субстратів в організмі, як етап біотрансформації, сприяє знешкодженню ксенобіотиків та токсичних метаболітів, було цікаво визначити стан ендогенної інтоксикації та порівняти його зі структурою ацетиляторного статусу.

Отримані результати підтвердили попереднє прогнозування, а саме – можливість збільшення рівнів ендогенної інтоксикації при змен-

шенні спроможності метаболічного захисту. Дійсно, рівень СМ крові у хворих на БА склав $0,301 \pm 0,006$ у.о. на відміну від середнього рівня цього показника у осіб контрольної групи $0,187 \pm 0,03$ у.о. ($p < 0,001$), тобто приріст досягав +160,9%.

Для визначення тяжкості ендотоксикозу проведений його аналіз в залежності від зростання показників СМ (табл. 2).

Таблиця 2. Розподіл рівнів середніх молекул у крові здорових осіб та хворих на БА

Групи обстежених	Частота різних рівнів СМ у хворих на БА у %				
	до 0,200 у.о.	0,200-0,300 у.о.	0,300-0,400 у.о.	0,400-0,500 у.о.	0,500-0,600 у.о.
Хворі на БА	0%	52,8%	31,5%	12,1%	3,6%
Контрольна група (здорові)	97,3%	2,7%	–	–	–

Очевидно, що у жодного хворого на БА не виявлено нормального рівня СМ, у 84,3% пацієнтів рівень СМ перевищував норму вдвічі, у 15,7% – вище у 3 рази, що вказує на значний рівень ендогенної інтоксикації. Нами знайдено зворотний кореляційний зв'язок між активністю NAT 2 і рівнем СМ ($r = -0,5$, $p < 0,05$). У повільних ацетиляторів ендогенна інтокси-

кація є більш вираженою, тобто рівень СМ в крові був вищим. Серед усіх пацієнтів, у яких рівні СМ досягали 0,400-0,500 у.о., було 70,6% повільних ацетиляторів проти швидких, а особи, які мали найважчий ендотоксикоз (0,500-0,600 у.о.), були у 100% випадків серед повільних ацетиляторів (табл. 3).

Таблиця 3. Розподіл рівнів середніх молекул в крові хворих на БА з урахуванням фенотипового поліморфізму NAT2

Рівні СМ у хворих на БА (в у.о.)	Ацетиляторний статус (n=138)			
	повільні ацетилятори (n=90)		швидкі ацетилятори (n=48)	
	Абс.	%	Абс.	%
до 0,200	0	0	0	0
0,200-0,300	41	45,6	32	66,7
0,300-0,400	32	35,6	11	22,9
0,400-0,500	12	13,3	5	10,4
0,500-0,600	5	5,5	0	0

Також знайдена пряма кореляція між тривалістю захворювання хворих та рівнем СМ ($r = +0,73$, $p < 0,001$). Це свідчить про те, що чим довше хворів пацієнт на БА, тим був вищим рівень ендотоксикозу, відповідно зростали показники СМ в крові.

Ендогенну інтоксикацію підтверджувала також середня величина ЛПІ за *Кальф-Каліфом* у хворих на БА, який склав $2,1 \pm 0,5$, при нормі ЛПІ до 1,5. Відповідно, знайдено кореляційні зв'язки між ЛПІ і рівнем СМ ($r = +0,68$): чим був вищим рівень СМ в крові, тим була більшою величина ЛПІ.

Отже, комплексний аналіз результатів анамнестичних та біохімічних методів дослідження дозволив отримати різнобічні підтвердження основної ідеї проведеного дослідження: рекомендована за консенсусами ФТ хворих на БА не охоплює деяких ланок порушень гомеостазу в організмі. Це стосується, перш за все, відсутності нормалізації такого інтеграль-

ного показника гомеостазу як ендогенна інтоксикація, позитивної динаміки з боку одного з ферментів детоксикації *NAT2*. Більше того, такі результати могли бути обумовлені додатковим фармакологічним навантаженням самого лікування, особливо в умовах недостатніх спроможностей системи біотрансформації – на тлі значної долі серед обстежених хворих повільних фенотипів ацетилювання та поліпрагмазії.

Аналіз результатів базисної ФТ БА (група порівняння) дозволив зробити відповідні висновки: ЛЗ базисної ФТ не мають достовірного впливу на активність ферменту *NAT2* як через 1, так і 2 місяці ФТ (табл. 4). У групі пацієнтів, яким призначали лише ЛЗ базисної ФТ, не прослідковувалася тенденція до покращення реакції ацетилювання, тобто можливостей детоксикації як у повільних, так і у швидких ацетиляторів (-0,5% та +0,25% відповідно). У групі пацієнтів було типовим зни-

ження активності ферменту і, відповідно, можливої схильності до кумуляції та токсичної дії ЛЗ.

Таблиця 4. Динаміка біохімічних показників у групі «Кардонат» у порівнянні з контрольною групою з урахуванням ацетиляторного статусу

Показники	Базисна ФТ			Базисна ФТ + кардонат		
	до лікування	після лікування		до лікування	після лікування	
		1 міс	2 міс		1 міс	2 міс
повільні ацетилятори						
NAT2, %	28,9±2,6	28,4±2,2	28,3±1,5	28,4± 4,8	37,1±2,05#	47,1±2,1***••###
СМ, у.о.	0,423±0,115	0,453±0,05	0,467±0,11	0,425±0,1	0,395±0,052	0,281±0,052#
ЛП	2,76±0,3	2,73±0,4	2,8±0,2	2,8±0,5	2,4±0,43	1,88±0,51#
швидкі ацетилятори						
NAT2, %	73,2±2,6	73,45±1,2	73,6±1,9	71,3±4,1	81,3±2,3*##	82,2±1,5*##
СМ, у.о.	0,298±0,102	0,342 ±0,110	0,347±0,105	0,295±0,05	0,215±0,052	0,209 ±0,052
ЛП	2,07±0,23	2,3±0,22	2,33±0,22	2,21±0,23	1,8±0,17	1,8±0,5

Примітки : * – р по відношенню до показника до лікування, після 1 та 2 місяці лікування в межах досліджуваної групи, де * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$;
 • – р між 2 та 1 місяцем лікування в межах досліджуваної групи, де • – $p < 0,05$; •• – $p < 0,01$; ••• – $p < 0,001$;
 # – р між досліджуваною та групою порівняння через 1 та 2 місяці лікування, де # – $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$;
 ### – $p < 0,001$.

Такий результат може бути обумовлений особливостями хронічного перебігу БА: при середній тривалості захворювання (15,6±3,4 року) хворі й раніше приймали базисну ФТ, тому проведене дослідження активності NAT2 може, деякою мірою, відображати цю дію і нівелювати додаткові зміни.

Щодо проявів інтоксикації, то після базисної ФТ несподівано були отримані негативні результати: як рівні СМ, так і ЛП вже через 1 місяць ФТ збільшилися (табл. 4). Зокрема, рівень СМ зріс на +7,1% у повільних ацетиляторів та +14,7%, відповідно, у швидких. Динаміка ЛП також була негативною: він дещо більше зростав також у швидких ацетиляторів (+11,1% та на 12,5% на тлі базисної ФТ). Такі результати можуть бути пояснені тим, що у швидких ацетиляторів біотрансформація токсичних біологічно активних речовин прискорена.

З іншого боку, неможливо пояснити, саме за рахунок яких механізмів базисна ФТ призвела до тенденції збільшення рівнів ендогенної інтоксикації. На тлі покращення бронхіальної прохідності при БА, таке «приховане» погіршення може викликатися активацією метаболізму при біотрансформації ксенобіотиків, тобто, фармакологічних ЛЗ. Таким чином, базисна ФТ БА, яка на сьогодні обґрунтована міжнародним консенсусом та Наказами МОЗ України, не викликає вірогідних позитивних впливів на метаболічний гомеостаз при БА: зберігається високий рівень ендогенної інтоксикації.

В досліджуваній групі «Кардонат» 26 пацієнтів були повільними ацетиляторами (вміст N-ацетилсульфадимезину в сечі в середньому

складав 28,4±4,8%), а 14 хворих із цієї групи – швидкими ацетиляторами (вміст N-ацетилсульфадимезину в сечі в середньому у них досягав 71,3±4,1%). Отже, співвідношення повільних до швидких ацетиляторів складало 2:1, що відповідає співвідношенню розподілу фенотипів ацетилювання у пацієнтів з БА, а середній вміст N-ацетилсульфадимезину в сечі в середньому в групі загалом був 49,5±4,1% (табл. 4). В групі «Кардонат» початкове збільшення рівня СМ у повільних ацетиляторів підтверджувалося було вільшим *vs* швидких в 1,44 рази.

В групі «Кардонат» після комплексної ФТ отримана позитивна динаміка: спостерігалось пришвидшення реакції ацетилювання. Зокрема, рівень ацетильованого тест-засобу у повільних ацетиляторів досяг через 1 місяць +8,7% від вихідного, а через 2 місяці – +18,7% ($p < 0,001$); у швидких ацетиляторів зміни були аналогічними, але менш вираженими – приріст на +10,0% та +10,9%, відповідно ($p < 0,05$). При порівнянні рівня активності ферменту NAT2 після 1-го та 2-го місяців застосування запропонованої ФТ у групі «Кардонат» виявлено позитивну достовірну динаміку у повільних ацетиляторів на +10% ($p < 0,01$).

Динаміка СМ протягом 1-го та 2-ох місяців ФТ була позитивною: зменшення на -33,9% через 2 місяці у повільних та на -29,2% у швидких ацетиляторів. Проте, при швидкому фенотипі позитивна динаміка отримана вже через 1 місяць лікування: рівень СМ змінився на -27,1%, через 2 місяці він зменшився -29,2%. Тобто, швидкий фенотип ацетилювання ін-

тенсивніше викликав позитивні тенденції щодо зменшення інтоксикації.

Що стосується динаміки змін ЛПШ, то для нього теж були притаманні аналогічні впливи: кардонат через 1 місяць у повільних ацети-

лятрів зменшував його на -14,3%, через 2 місяці на -32,9%; у швидких, відповідно, на -18,6% та -18,6%. Знову було підтверджено, що темп покращення детоксикації зростає у швидких ацетиляторів у більшій мірі.

Висновки:

Серед хворих на бронхіальну астму переважали повільні ацетилятори (65,2%) у порівнянні з швидкими (34,8%); у здорових осіб спостерігалось протилежне співвідношення. На тлі застосування базисної терапії бронхіальної астми в комплексі з кардонатом через

2 місяці лікування достовірно збільшилась активація процесів ацетилювання. Зокрема, у повільних ацетиляторів приріст ацетилюваного метаболіту сульфадимезину в сечі досягав +18,7% ($p < 0,001$). Кардонат сприяв зниженню рівня ендогенної інтоксикації.

Література:

1. *Верткин А.Л.* Практические рекомендации и алгоритмы к выбору препарата для лечения бронхиальной астмы / *А.Л. Верткин, А.С. Скотников, П.С. Родюкова* // Медицинский совет. – 2011. – №9-10. – С. 75-82.
2. *Громашевська Л.Л.* «Середні молекули» як один з показників «метаболічної інтоксикації» в організмі / *Л.Л. Громашевська* // Лаб. діагностика. – 1997. – № 1. – С. 11-16.
3. *Кукес В.Г.* Проблемы клинической фармакогенетики на современном этапе / *В.Г. Кукес, Д.А. Сычев, Н.А. Гасанов* // Клиническая медицина. – 2007. – Т. 85, № 2. – С. 58-63.
4. *Ненашева Н.М.* Возможности стабильного контроля бронхиальной астмы с учётом вариабельности заболевания / *Н.М. Ненашева* // Пульмонология. – 2011. – №3. – С. 119-123.
5. Факторы влияющие на контроль бронхиальной астмы и течение ХОЗЛ / *Н.Е. Моногарова, О.А. Федорченко, Е.В. Семендяева, А.Д. Федорченко* // Здоров'я працюючих: матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю. – Донецьк, 2012. – С. 160-162.
6. *Шмойлов Д.К.* Патогенетическая роль эндогенной интоксикации / *Д.К. Шмойлов, И.З. Каримов, Т.Н. Одинец* // Лаб. диагностика. – 2012. – №2. – С. 65-69.
7. *Janssen L.I.* Asthma therapy: how far have we come, why did we fail and where should we go next? / *L.I. Janssen* // Eur. Respir. J. – 2009. – Vol. 33. – №1. – P. 11-20.
8. Rate of response of individual asthma control measures varies and may overestimate asthma control: an analysis of the goal study / *E.D. Bateman, T.Y. Clarc, L. Frith* [et al.] // J. Asthma. – 2007. – Vol. 44. – P. 667-673.
9. *Taylor D.R.* A new perspective on concept of asthma severity and control / *D.R. Taylor, E.D. Bateman, L-P. Boutet* // Eur. Respir. J. – 2009. – Vol. 32. – № 3. – P. 545-554.
10. *Weatherall M.* Distinct clinical phenotypes of airways disease defined by cluster analysis / *M. Weatherall, J. Travels, P.M. Shirtcliffe* // Eur. Respir. J. – 2010. – Vol. 34. – № 4. – P. 812-818.

УДК 616.233-002.2:575.113.2:612.017

ВЛИЯНИЕ КАРДОНАТА НА ДИНАМИКУ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПОЛИМОРФИЗМА

А.О. Жамба

Винницкий национальный медицинский университет им. Н.М. Пирогова, г. Винница, Украина

Резюме: Установлено, что среди больных бронхиальной астмой преобладали медленные ацетиляторы по сравнению с быстрыми, в отличие от здоровых лиц. На фоне базисной терапии в медленных ацетиляторов эндогенная интоксикация более выражена, чем у быстрых ацетиляторов, растет уровень среднемолекулярных веществ в крови и лейкоцитарный индекс интоксикации. Комбинированное лечение с использованием на фоне базисной терапии Кардоната с учетом фенотипа N-ацетилтрансферазы 2 уменьшает эндогенную интоксикацию.

Ключевые слова: N-ацетилтрансфераза 2, эндогенная интоксикация, бронхиальная астма, кардонат.

UDC 616.233-002.2:575.113.2:612.017

INFLUENCE OF CARDONAT ON ENDOGENOUS INTOXICATION DYNAMICS IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA DUE TO GENETIC POLYMORPHISM

A.O. Zhamba

Vinnnytsya National Pirogov Memorial Medical University, Vinnnytsya, Ukraine

Summary: It was determined that slow acetylators dominated in patients with asthma in comparison with fast ones, unlike healthy individuals. Endogenous intoxication in slow acetylators were more conspicuous than in fast acetylators, the level of medium molecular mass peptides in blood and leukocyte index of intoxication increased on the background of the basic treatment. Treatment with cardonat in addition to the basic therapy according to the N-acetyltransferase 2 phenotype reduces endogenous intoxication.

Keywords: N-acetyltransferase 2, endogenous intoxication, asthma, cardonat.

Надійшла до редакції 08.07.2015 р.