

УДК 616.248-053.2-097-085.234:575.21і

*Л.О. Безруков, С.І. Тарнавська, О.О. Шахова*

## Особенности базисной противовоспалительной терапии неатопического фенотипа бронхиальной астмы у детей с учетом ацетиляторного статуса

ВДНЗУ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2017.2(82):92-96; doi 10.15574/SP.2017.82.92

**Мета:** оцінити ефективність контролюючої протизапальної терапії у дітей, хворих на неатопічну бронхіальну астму (БА) залежно від ацетиляторного поліморфізму.

**Пацієнти і методи.** Проведено комплексне клінічно-імунологічне обстеження I–II рівня 45 дітей, що страждають на неатопічну БА. Усім дітям визначали генетичний маркер — тип ацетилювання за методом В.М. Пребстинг — В.І. Гаврилова у модифікації Тимофєєвої. Сформовано дві клінічні групи: I група — 22 пацієнти з неатопічним варіантом захворювання та повільним ацетиляторним фенотипом, II група — 23 хворих на неатопічну БА зі швидким характером ацетилювання.

**Результати.** Виразний контролюючий ефект інгаляційних глюкокортикостероїдів спостерігався за наявності повільного ацетиляторного статусу, про що свідчило зростання на 57,6% відносного ризику та на 45,0% абсолютного ризику втримання контролю неатопічного фенотипу БА, при мінімальній кількості хворих, яких необхідно пролікувати для досягнення хоча б одного позитивного результату, — 1,7.

**Висновки.** Наявність повільного ацетиляторного статусу у хворих на неатопічну БА підвищувала шанси втримання контролю над захворюванням за допомогою інгаляційних глюкокортикостероїдів у 4,9–6,9 разу.

**Ключові слова:** бронхіальна астма, діти, ацетиляторний статус, протизапальна терапія.

## Peculiarities of the basic anti-inflammatory therapy of non-atopic bronchial asthma phenotype in children depending on the acetylation status

*L.O. Bezrukov, S.I. Tarnavska, O.O. Shahova*

Higher State Educational Institution of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi, Ukraine

**Objective:** to assess the effectiveness of anti-inflammatory therapy in children suffering from non-atopic bronchial asthma (BA) depending on acetylation polymorphism.

**Materials and methods.** The 1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup> degree comprehensive clinical and immunological examination of 45 children with non-atopic asthma has been held. The genetic marker, namely the acetylation type, on the method of W.M. Proebsting — V.I. Gavrilova, modified by Tymofeeva, was determined.

According to the acetylation type two clinical groups were formed: the first group included 22 patients with non-atopic type of disease and slow acetylation phenotype, the second one comprised 23 patients suffering from non-atopic BA with fast acetylation phenotype.

**Results.** The conducted investigations revealed the distinct controlling effect of inhaled corticosteroids in the patients with slow acetylation type, as evidenced by an increase of relative risk by 57.6% and absolute risk by 45.0% of retention control non-atopic BA phenotype, with a minimum number of patients that need to be treated to achieve at least one positive result (NNT) — 1.7.

**Conclusions.** The slow acetylation status in patients with non-atopic BA increased the chances of disease control with using inhaled corticosteroids by 4.9–6.9 times.

**Key words:** asthma, children, acetylation status, anti-inflammatory therapy.

## Особенности базисной противовоспалительной терапии неатопического фенотипа бронхиальной астмы у детей с учетом ацетиляторного статуса

*Л.А. Безруков, С.И. Тарнавская, О.А. Шахова*

ВГУЗУ «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина

**Цель** — оценить эффективность контролирующей противовоспалительной терапии у детей, больных неатопической бронхиальной астмой (БА), в зависимости от ацетиляторного полиморфизма.

**Пациенты и методы.** Проведено комплексное клинико-иммунологическое обследование I–II уровня 45 детей, страдающих неатопической БА. Всем детям определяли генетический маркер — тип ацетилювания по методу В.М. Пребстинг — В.И. Гаврилова в модификации Тимофеевой. Сформированы две клинические группы: I группа — 22 пациента с неатопическим вариантом заболевания и медленным ацетиляторным фенотипом, II группа — 23 больных неатопической БА с быстрым характером ацетилювания.

**Результаты.** Выявленный контролирующий эффект ингаляционных глюкокортикостероидов отмечали у больных при наличии медленного ацетиляторного статуса, о чем свидетельствовало увеличение на 57,6% относительного риска и на 45,0% абсолютного риска удержания контроля неатопического фенотипа БА, при минимальном количестве больных, которых необходимо пролечить для достижения хотя бы одного положительного результата — 1,7.

**Выводы.** Наличие медленного ацетиляторного статуса у больных с неатопической БА повышало шансы удержания контроля над заболеванием с помощью ингаляционных глюкокортикостероидов в 4,9–6,9 раза.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, дети, ацетиляторный статус, противовоспалительная терапия.

## Вступ

Наразі основою лікувальної стратегії бронхіальної астми (БА) у дітей вважається протизапальна терапія, метою якої є досягнення контролю над захворюванням, а також попередження розвитку загрозливих для життя загострень та профілактика ускладнень [1], які, зазвичай, розвиваються в разі тривалого та важкого перебігу хвороби.

Загальноприйнятим стандартом лікування БА є застосування інгаляційних глюкокортикоїдів (ІГКС), які можна використовувати як у вигляді монотерапії, так і в комбінації з пролонгованими  $\beta$ 2-агоністами або інгібіторами антилейкотрієнових рецепторів [2,3]. Однак застосування стандартних протоколів лікування БА не завжди дозволяє досягти контролю над хворобою, що пов'язано з індивідуальними (генетичними) особливостями пацієнта та фенотиповою неоднорідністю захворювання [4,6].

З огляду на вищенаведене та враховуючи те, що ген N-ацетилтрансферази NAT2 обумовлює поліморфізм ферментів біотрансформації ксенобіотиків, його вивченню наразі приділяють велику увагу в зв'язку з посиленням впливу чинників навколишнього середовища на формування БА у дітей. Зокрема встановлено, що шанси розвитку БА зростають вдвічі (OR=2,7, 95% ДІ: 1,07–6,97) в осіб з повільним NAT2\*5A характером ацетилювання порівняно зі швидким фенотипом [1], а ризик розвитку atopічної БА за наявності повільного типу ацетилювання зростає у 3,4 разу. Всупереч зазначеним даним, ряд досліджень продемонстрував, що повільний ацетиляторний фенотип підвищує шанси розвитку неатопічної астми у 1,7 разу та відзначають незначну роль поліморфізму NAT2 у розвитку atopічної БА [7].

Враховуючи, що сімейство N-ацетилтрансфераз бере участь у метаболізмі не тільки ксенобіотиків, але й лікарських середників, у тому числі глюкокортикостероїдів, генетичний поліморфізм NAT2 має важливі прогностичні наслідки щодо ефективності лікування пацієнтів з БА [2].

Однак у значній частині пацієнтів застосування ІГКС іноді виявляється неефективним, як при atopічному, так і неатопічному фенотипах захворювання. З одного боку, даний феномен пов'язаний із недостатньою ефективністю ІГКС за неатопічного фенотипу БА, оскільки діє переважно на апоптоз еозинофілів та продовжує життєвий цикл нейтрофільних лейкоцитів,

з іншого — є наслідком генетичних особливостей організму дитини [3]. Виходячи з вищенаведеного, тривають пошуки нових методів лікування неатопічної астми, які стосуються, зокрема, застосування препаратів  $\beta$ 2-агоністів пролонгованої дії, м-холінолітиків, низьких доз метилксантинів, макролідів, застосування інгаляцій інтерферонів при вірус-індукованій астмі [4]. Розглядається також можливість впровадження імунобіологічної терапії пацієнтам з неатопічною астмою із застосуванням моноклональних антитіл до інтерлейкіну-6, рецепторів інтерлейкіну-1, препаратів, що блокують інтерлейкін-17, рецептори до інтерлейкіну-17, рецептори до туморнекротизуючого фактору  $\alpha$ , тощо [10].

Дані щодо ефективності застосування ІГКС у пацієнтів з неатопічним фенотипом БА з урахуванням характеру ацетилювання є суперечливими та малоінформативними, що визначило напрямок наших досліджень.

**Мета** роботи: оцінити ефективність контролюючої протизапальної терапії у дітей, хворих на неатопічну БА, залежно від ацетиляторного поліморфізму.

## Матеріал і методи дослідження

Для досягнення мети проведено комплексне клінічно-імунологічне обстеження 45 дітей, що страждають на неатопічну БА. Вивчалися показники клітинного та гуморального імунітету, вміст у периферичній крові Т-лімфоцитів та їх субпопуляцій, а у сироватці крові — концентрацію імуноглобулінів класів А, М, G, E загального, інтерлейкіну (ІЛ)-4,5,8.

Усім дітям визначали генетичний маркер — характер ацетилювання за методом В.М. Пребстинг — В.І. Гаврилова у модифікації Тимофеевої, що характеризував особливості II фази системи біотрансформації ксенобіотиків.

Сформовано дві клінічні групи: I група — 22 пацієнти з неатопічним варіантом захворювання та повільним ацетиляторним фенотипом (середній вік пацієнтів  $12,6 \pm 0,6$  року, частка хлопчиків —  $59,1 \pm 1,6\%$ ); II група — 23 хворих на неатопічну БА зі швидким характером ацетилювання (середній вік пацієнтів  $12,5 \pm 0,6$  року, ( $p > 0,05$ ), частка хлопчиків —  $65,2 \pm 2,0\%$ ; ( $p > 0,05$ )). За основними клінічними ознаками групи спостереження були порівнянними.

Оцінку контролю БА (наявність денних та нічних симптомів захворювання, частота використання швидкодіючих  $\beta$ 2-агоністів, частота

Таблиця 1

**Порівняльна оцінка контролю (у балах) неатопічної бронхіальної астми у дітей на початку та наприкінці протизапальної терапії залежно від ацетиляторного статусу пацієнтів**

Показники контролю бронхіальної астми		Повільний тип ацетилювання			Швидкий тип ацетилювання		
		Термін оцінки показників контролю		p	Термін оцінки показників контролю		p
		до початку лікування	Наприкінці лікування		до початку лікування	після лікування	
Клінічні симптоми	Денні симптоми	2,7±0,4	1,9±0,4	НВ	2,8±0,2	1,8±0,3	<0,05
	Нічні симптоми	1,5±0,3	0,9±0,3	НВ	1,8±0,3	1,0±0,2	<0,05
	Частота застосування β2-агоністів	1,7±0,4	1,3±0,4	НВ	1,9±0,3	1,1±0,2	<0,05
	Обмеження фізичної активності	1,8±0,5	1,4±0,4	НВ	2,5±0,3	1,4±0,3	<0,05
	Частота госпіталізацій	1,6±0,3	1,2±0,3	НВ	1,8±0,2	1,3±0,3	НВ
	Частота загострень	3,1±0,3	2,0±0,3	<0,05	2,8±0,2	2,2±0,3	НВ
	Частота позапланових візитів до алерголога	1,4±0,3	0,7±0,3	НВ	1,8±0,3	0,8±0,2	<0,05
	Сума балів (1)	13,7±1,8	9,4±2,0	НВ	15,6±1,4	9,6±1,2	<0,05
Показники спірографії	ОФВ1 (% від норми)	1,4±0,4	0,1±0,1	<0,05	1,0±0,5	1,0±0,3	НВ
	ПОШВ (% від норми)	2,3±0,4	0,4±0,3	<0,05	2,4±0,4	2,3±0,4	НВ
	Сума балів (2)	3,8±0,7	0,4±0,3	<0,05	3,6±0,7	3,3±0,6	НВ
Загальна кількість балів		17,5±1,9	11,4±2,7	НВ	17,7±2,1	14,7±1,8	НВ

стаціонарного лікування, частота загострень, обмеження фізичної активності дитини, частота позапланових візитів до алерголога) та інструментальну оцінку ступеня контролю астми (оцінки ОФВ1 і ПОШВ видиху до та після тривалої (понад три місяці) курсу протизапальної монотерапії ІГКС) у обстежених дітей проводили згідно з рекомендаціями міжнародного консенсусу GINA-2015 [8]. Ефективність контролюючої терапії БА в клінічних групах порівняння оцінювалася в балах, при цьому зменшення суми балів свідчило про ефективність цієї терапії, а збільшення — про зниження рівня контролю захворювання.

Одержані результати дослідження аналізували з позицій біостатистики та клінічної епідеміології за допомогою комп'ютерних пакетів Statistica 7 StatSoft Inc. та Excel XP для Windows, різницю показників вважали статистично значущою за  $p < 0,05$ . Вибір та обстеження пацієнтів відповідали принципам біомедичної етики в педіатрії.

### Результати дослідження та їх обговорення

Детальний аналіз показників контролю неатопічного фенотипу БА у дітей з урахуванням ацетиляторного поліморфізму наведений у табл. 1.

У пацієнтів із повільним характером ацетилювання застосування ІГКС (понад 3 міс.) призводило до помірного ефекту лікування за клінічними ознаками контролю захворювання, поряд із виразним позитивним результатом

динаміки спірографічних показників. У пацієнтів зі швидким ацетиляторним фенотипом, навпаки, суб'єктивні клінічні показники на тлі лікування ІГКС суттєво покращились за рахунок підвищення якості їхнього життя, зменшення частоти денних та нічних симптомів та, відповідно, зниження потреби у застосуванні швидкодіючих β2-агоністів, зростання фізичної активності хворих за незначної динаміки у спірографічних показниках контролю захворювання.

Співвідношення хворих з умовно задовільним рівнем клінічного контролю захворювання (сума балів (1)  $< 12$ ) і з близькими до норми показниками спірографії (сума балів (2)  $< 4$ ) у I групі становило: до курсу лікування ІГКС 42,8% та 54,3%, а після проведеного лікування — 78,6% ( $p < 0,05$ ) та 88,9% ( $p < 0,05$ ) відповідно. Таким чином, у дітей за наявності повільного типу ацетилювання на тлі терапії ІГКС спостерігалось досягнення клінічного благополуччя та істотного поліпшення клінічних і спірографічних показників контролю захворювання. Отримані результати ставили під сумнів «запальну теорію» БА, оскільки найвиразніший ефект ІГКС за даними літератури, найчастіше відзначався у пацієнтів з атопічною БА [6]. Водночас отримані результати, ймовірно, пов'язані з індивідуальними генетичними особливостями організму дитини, сповільненням процесів метаболізму за наявності повільного ацетиляторного статусу, генетичним поліморфізмом локусів, що відповідають за продукцію

Таблиця 2

**Показники ризику утримання контролю неатопічної бронхіальної астми за допомогою монотерапії інгаляційними глюкокортикостероїдами у дітей груп порівняння**

Клінічна група	Показник	АР, %	СШ (95% ДІ)
I	Сума балів (1) <12	37,0	4,9 (2,6-9,1)
	Сума балів (2) < 4	42,0	6,9 (3,3-14,4)
II	Сума балів (1) < 12	0	1,0 (0,6-1,8)
	Сума балів (2) < 4	17,0	2,0 (1,1-3,6)

біологічно активних речовин (гістаміну, інтерлейкінів, імуноглобуліну Е), тощо [5,7].

Аналіз ефективності контролюючої терапії у пацієнтів зі швидким типом ацетилювання та неатопічним фенотипом БА, на відміну від групи порівняння, дозволив припустити наявність виразного клінічного ефекту, який полягав у зниженні частоти денних та нічних симптомів, необхідності застосування швидкодіючих  $\beta_2$ -агоністів, частоти позапланових візитів до алерголога, а також у поліпшенні фізичної активності дітей.

Частка хворих з умовно задовільним рівнем клінічного контролю захворювання за наявності швидкого ацетиляторного фенотипу (сума балів (1) <12) та з близькими до норми показниками спірографії (сума балів (2) <4) становила: до курсу лікування ІГКС 33,3% та 33,3%, а після проведеного лікування – 33,3% ( $p>0,05$ ) та 50,0% ( $p>0,05$ ) відповідно.

Збільшення на 57,6% відносного ризику (ЗВР) та на 45,0% абсолютного ризику (ЗАР) утримання контролю БА, що визначали як збільшення, завдяки проведеному лікуванню, частки хворих із сумою балів загальної клінічної оцінки менше 12, відзеркалювало виразний контролюючий ефект ІГКС за наявності повільного ацетиляторного статусу у хворих із неатопічним фенотипом БА. Мінімальна кількість хворих (МКХ), яких необхідно пролікувати для досягнення хоча б одного позитивного результату, сягала 1,7.

Для досягнення поліпшення вентиляційної функції легень, що визначали як досягнення рівня контролю за даними спірограми (сума балів (2) <4), необхідно пролікувати ІГКС 1,6 дитини, яка страждає на неатопічну БА та має повільний тип ацетилювання. При цьому ЗВР становить 62,5%, а ЗАР – 55,0%. Такі показники свідчили про високу ефективність проти-запальної монотерапії ІГКС неатопічного фенотипу БА за наявності повільного типу ацетилювання. Водночас існування невеликої

частки хворих, у яких не вдалося досягти контролю над симптомами захворювання, свідчить про доцільність застосування також інших методів лікування у даної категорії пацієнтів.

Оцінені показники ризику утримання контролю неатопічної БА за допомогою ІГКС залежно від ацетиляторного статусу пацієнтів (табл. 2). Отримані дані підтверджували виразніший клінічний ефект ІГКС в утриманні контролю неатопічної БА у пацієнтів із повільним ацетиляторним фенотипом, а також досить сумнівну можливість поліпшення клінічної картини у дітей зі швидким ацетиляторним статусом.

Таким чином, за наявності повільного типу ацетилювання на тлі монотерапії ІГКС відбулося досягнення клінічного благополуччя та істотного поліпшення клінічно-спірографічних показників контролю захворювання. Отримані результати певною мірою суперечать «запальній теорії» БА, оскільки найвиразніший ефект ІГКС, за даними літератури, найчастіше відзначався у пацієнтів з атопічною БА. Водночас наведені дані, ймовірно, пов'язані з індивідуальними генетичними особливостями організму дитини, сповільненням процесів метаболізму за наявності повільного ацетиляторного статусу або особливостями неатопічного фенотипу астми, зокрема нестабільністю даного фенотипу та можливістю його трансформації в атопічну астму, наявністю субфенотипів захворювання, тощо [9].

### Висновки

1. За наявності повільного ацетиляторного фенотипу шанси на утримання клінічних показників контролю над неатопічною БА за допомогою ІГКС зростали у 4,9 разу, а поліпшення вентиляційної функції легень – у 6,9 разу.

2. Збільшення на 57,6% відносного ризику та на 45,0% абсолютного ризику утримання контролю БА, що визначали як збільшення, завдяки проведеному лікуванню, частини хво-

рих із сумою балів загальної клінічної оцінки менше 12, віддзеркалювали виразний контролюючий ефект ІГКС за наявності повільного ацетиляторного статусу у хворих з неатопічним фенотипом БА. Мінімальна кількість хворих, яких необхідно пролікувати для дося-

гнення хоча б одного позитивного результату, склала 1,7.

**Перспективи подальших досліджень** полягають у вивченні нових методів утримання контролю над бронхіальною астмою з урахуванням індивідуальних особливостей організму.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Колоскова О. К. Фенотипові особливості бронхіальної астми в дітей шкільного віку / О. К. Колоскова, Л. А. Іванова // Перинатологія і педіатрія. — 2012. — № 3 (51). — С. 96—98.
2. Уманец Т. Р. Сучасна концепція фенотипування бронхіальної астми / Т. Р. Уманець, В. Ф. Лапшин // Здоров'я України. — 2014. — № 1 (28). — С. 52—54.
3. Batra J. Arylamine N-acetyltransferase gene polymorphisms: markers for atopic asthma, serum IgE and blood eosinophil counts / J. Batra, S. K. Sharma, B. Ghosh // Pharmacogenomics. — 2006. — № 7 (5). — P. 673—682.
4. Daniel J. Inhaled Interferon: A Novel Treatment for Virus-induced Asthma? / J. Daniel, M. D. Jackson // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2014. — Vol. 190, № 2. — P. 123—134.
5. Genetic Variation along the Histamine Pathway in Children with Allergic versus Nonallergic Asthma / S. Anvari, C. A. Vyhlidal, H. Dai [et al.] // Am. J. of Respir. Cell and Mol. Biol. — 2015. — Vol. 53, № 6. — P. 802—809.
6. Inhaled corticosteroid treatment for 6 months was not sufficient to normalize phagocytosis in asthmatic children / C. L. Faria da Silva-Martins, S. C. Couto [et al.] // Clin. Transl. Allergy. — 2013. — Vol. 30, № 3 (1). — P. 28—36.
7. Pawlik A. N-acetyltransferase 2 (NAT2) polymorphism in patients with atopic asthma / A. Pawlik, Z. Juzyszyn, B. Gawronska-Szklarz // Arch. Med. Res. — 2009. — Vol. 40, № 4. — P. 26—267.
8. Pocket Guide for Asthma Management and Prevention (updated 2015) [Electronic resource] // Global Initiative for Asthma, 2015. — URL : [http://ginasthma.org/wp-content/uploads/2016/01/GINA\\_Pocket\\_2015.pdf](http://ginasthma.org/wp-content/uploads/2016/01/GINA_Pocket_2015.pdf). — Title from screen.
9. Relationship between N-acetyl transferase-2 gene polymorphism and risk of bronchial asthma / L. Tamer, M. Caliko?lu, A. N. Aras [et al.] // Tuberk Toraks. — 2006. — Vol. 54, № 2. — P. 137—143.
10. Thomson N. C. Novel approaches to the management of noneosinophilic asthma / N. C. Thomson // Ther. Adv. Respir. Dis. — 2016. — Vol. 10, № 3. — P. 211—234.

## Сведения об авторах:

**Безруков Леонид Алексеевич** — д.мед.н., проф. каф. педиатрии и детских инфекционных болезней ВГУЗУ «Буковинский государственный медицинский университет». Адрес: г. Черновцы, ул. Руська, 207А; тел. (0372) 575-660.

**Тарнавская Светлана Ивановна** — к.мед.н., доц. каф. педиатрии и детских инфекционных болезней ВГУЗУ «Буковинский государственный медицинский университет». Адрес: г. Черновцы, ул. Руська, 207А; тел. (0372) 575-660.

**Шахова Ольга Александровна** — к.мед.н., ассистент каф. педиатрии и детских инфекционных болезней ВГУЗУ «Буковинский государственный медицинский университет». Адрес: г. Черновцы, ул. Руська, 207А; тел. (0372) 575-660.

Статья поступила в редакцию 20.02.2017 г.