

УДК: 616.248-08-057.874:577.1

О.К. Колоскова, Л.О. Безруков, Т.М. Білоус, С.І. Тарнавська
**Оптимізація персоналізованої невідкладної терапії
нападів бронхіальної астми фізичної напруги
у школярів з альтернативними
ацетиляторними фенотипами**

ВДНЗУ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2017.3(83):91-94; doi 10.15574/SP.2017.83.91

Мета: дослідити вплив характеру ацетиляторних процесів на особливості невідкладної терапії нападів бронхіальної астми у хворих шкільного віку з ознаками фенотипу астми фізичної напруги.

Пацієнти і методи. Проведено комплексне клінічно-імунологічне обстеження I–II рівня 84 дітей, що страждають на бронхіальну астму. Усім дітям визначали генетичний маркер — тип ацетилювання за методом В.М. Пребстинг — В.І. Гаврилова у модифікації Тимофєєвої. Сформовано дві клінічні групи: I група — 41 дитина з ознаками фенотипу бронхіальної астми фізичної напруги (БАФН), II група — 43 хворих без бронхоспазму фізичного навантаження (БСФН).

Результати. Встановлено, що у хворих із БАФН ризик збереження виразної обструкції бронхів на 3-й день лікування нападу астми був меншим у швидких ацетиляторів. При цьому найбільш ефективною була стартова терапія нападу астми, що передбачала комбінацію системних глюкокортикостероїдів з β_2 -агоністами швидкої дії та/або похідними теофілінів за наявності швидкого ацетиляторного фенотипу. Натомість у хворих без ознак БСФН траплялася зворотна тенденція до збереження важкості нападу і необхідності призначення комбінованої терапії нападу за повільного ацетиляторного фенотипу.

Висновки. У дітей з ознаками БАФН невідкладна терапія нападів астми виявилася ефективнішою у хворих зі швидким ацетиляторним фенотипом, натомість у пацієнтів із БСФН — за наявності повільного ацетиляторного фенотипу.

Ключові слова: бронхіальна астма фізичної напруги, діти, швидкодіюча терапія, ацетиляторний фенотип.

Optimization of emergency personalized therapy of exercise-induced asthma attacks in schoolchildren with alternative acetylation phenotypes

O.K. Koloskova, L.O. Bezrukov, T.M. Bilous, S.I. Tarnavska

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

Aim. To investigate the influence of acetylation processes on the emergency treatment peculiarities of asthma attacks in school-aged patients with signs of exercise-induced asthma.

Materials and methods. The 1st and 2nd degree comprehensive clinical and immunological examination of 84 children with asthma has been performed. The genetic marker, namely the type of acetylation by V.M. Prebosting — V.I. Gavrilova method in Tymofeyeva's modification, was determined in all children. Two clinical groups were formed: the first group included 41 children with exercise-induced asthma phenotype (EIAP) and the II group was comprised of 43 patients with asthma without exercise-induced bronchoconstriction (AWEIB).

Results. In patients with EIAP the risk of preserving severe bronchial obstruction on the third day of asthma attack treatment was lower in the children with fast acetylation type. Moreover, the most effective was the initial therapy of asthma attack that included a combination of systemic corticosteroids with quick-relief β_2 -agonists and / or theophylline derivatives in case of fast acetylation phenotype. In contrast, in the patients with AWEIB the reverse trend has occurred with preserve of the severity of attack and the need in combination therapy of attack in case of slow acetylation phenotype.

Conclusions. In children with EIAP the emergency treatment of asthma attacks was effective in the patients with fast acetylation phenotype, whereas the efficacy of emergency treatment in the patients with AWEIB was observed in cases of slow acetylators.

Key words: exercise-induced asthma, children, quick-relief therapy, acetylation phenotype.

**Оптимизация персонализированной неотложной терапии приступов
бронхиальной астмы физического напряжения у школьников с альтернативными
ацетиляторными фенотипами**

Е.К. Колоскова, Л.А. Безруков, Т.М. Білоус, С.И. Тарнавская

ВГУЗУ «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы

Цель: исследовать влияние характера ацетиляторных процессов на особенности неотложной терапии приступов бронхиальной астмы у больных школьного возраста с признаками фенотипа астмы физического напряжения.

Пациенты и методы. Проведено комплексное клинико-иммунологическое обследование I–II уровня 84 детей, страдающих бронхиальной астмой. Всем детям определяли генетический маркер — тип ацетилювания по методу В.М. Пребстинг — В.И. Гаврилова в модификации Тимофеевой. Сформированы две клинические группы: I группа — 41 ребенок с признаками фенотипа бронхиальной астмы физического напряжения (БАФН), II группа — 43 больных без бронхоспазма физической нагрузки (БСФН).

Результаты. Установлено, что у больных с БАФН риск сохранения выраженной обструкции бронхов на третий день лечения приступа астмы был меньше у быстрых ацетиляторов. При этом наиболее эффективной была стартовая терапия приступа астмы, которая предусматривала сочетание системных ГКС с β_2 -агонистами короткого действия и/или производными теофиллина при наличии быстрого ацетиляторного фенотипа. Зато у больных без признаков БСФН выявлялась обратная тенденция к сохранению тяжести приступа и необходимости назначения комбинированной терапии приступа при наличии медленного ацетиляторного фенотипа.

Выводы. Среди детей с признаками БАФН неотложная терапия приступов астмы оказалась наиболее эффективной у больных с быстрым ацетиляторным фенотипом, зато у пациентов с БСФН — при наличии медленного ацетиляторного фенотипа.

Ключевые слова: бронхиальная астма физического напряжения, дети, неотложная терапия, ацетиляторный фенотип.

Вступ

Бронхіальна астма (БА) у дитячому віці є однією з найбільш поширених форм хронічної патології, що має тенденцію до неупинного зростання та становить серйозну медико-соціальну проблему. Розроблені міжнародні стандарти з лікування і профілактики БА почасти не задовольняють лікарів і пацієнтів, оскільки вагомою залишається частка хворих із недостатнім рівнем контролю захворювання. Виходячи з цього, остання редакція Глобальної ініціативи з лікування та профілактики БА (GINA-2016) рекомендує розглядати БА як гетерогенну хворобу із різними фенотипами, що вимагає розробки й оптимізації персоналізованої лікувальної тактики.

Серед окремих фенотипових ознак чільне місце посідає швидкість ацетиляторних процесів у хворих, яка визначається швидко і неінвазивно [2,6] та, за накопиченими даними, свідчить, що в європейській популяції співвідношення швидких та повільних ацетиляторів становить близько 40% та 60% відповідно.

Важливість визначення даної генотипово обумовленої фенотипової особливості БА зумовлена тим, що N-ацетилтрансфераза бере участь не тільки у реакціях другої фази біотрансформації ксенобіотиків та метаболізм речовин, що містять у своїй молекулі аміногрупи [1], але й відіграє важливу роль у метаболізмі ендогенних субстратів, які регулюють процеси бронхоспазму та запускають запальну реакцію (серотонін, дофамін, лейкотрієн E₄) [3]. Так, показана асоціація повільного фенотипу ацетилювання з atopічними захворюваннями є фактором ризику розвитку алергії, що трапляється у 80% хворих на алергійний риніт та у 85–91% пацієнтів із алергічною патологією [11].

Отже не можна виключити, що у формуванні алергічної гіперчутливості на тлі низької активності N-ацетилтрансферази відіграють роль не лише провокуючі чинники, але й порушення метаболізму медіаторів алергії, пов'язані з особливостями ацетилювання, зокрема гістаміну, серотоніну тощо [8].

Упродовж останніх десятиліть досягнутий значний прогрес у розумінні молекулярно-генетичних механізмів даного феномену, встановлена локалізація гена, який кодує активність N-ацетилтрансферази, та відмічено, що фенотиповий поліморфізм цього ферменту на 95% обумовлений генотипом [3,7]. Водночас у деяких роботах показано, що даний фермент є поліморфним та на рівні фенотипу про-

являється наявністю швидких та повільних «ацетиляторів» у популяції із широкими міжгенічними різновидами [10].

Попри актуальність і невирішеність питання, у доступній науковій літературі не знайдено досліджень, присвячених оптимізації лікування окремих фенотипів БА у дітей із альтернативним характером ацетиляторних механізмів.

Мета роботи: дослідити вплив характеру ацетиляторних процесів на особливості невідкладної терапії нападів БА у хворих шкільного віку з ознаками фенотипу астми фізичної напруги.

Матеріал і методи дослідження

Ефективність лікування БА у перші три дні нападного періоду оцінена у 41 дитини з ознаками фенотипу БА фізичної напруги (БАФН) (I клінічна група) та 43 хворих без бронхоспазму фізичного навантаження (БСФН) (II клінічна група). У роботі використана класифікація і менеджмент БА згідно з «Уніфікованим клінічним протоколом первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Бронхіальна астма у дітей» (наказ МОЗ України №868 (додаток 2) від 8 жовтня 2013 року) [5]. Швидкість ацетилювання визначали фотоелектрокалориметричним методом за відсотковим вмістом ацетилюваного сульфадимезину в сечі [4]. Як тест-препарат використовували сульфадимезин у дозі 10 мг/кг перорально, після чого у добовій сечі визначали вихід ацетилюваного сульфадимезину як різницю між його загальною та вільною фракціями (у %). Уміст у сечі ацетилюваного сульфадимезину менше 75% оцінювали як повільний темп ацетилювання, а 75% та більше — як швидкий варіант.

Загальна характеристика обстежених дітей наведена у таблиці.

Середня тривалість захворювання становила $6,18 \pm 0,45$ (95% ДІ 5,3–7,1) року у дітей із БАФН та $6,77 \pm 0,55$ (95% ДІ 5,7–7,9) року у хворих групи порівняння. Таким чином, за основними клінічними характеристиками

Таблиця

Розподіл дітей груп порівняння за віком і статтю

Клінічна група	Кількість дітей	Стать		Середній вік пацієнтів, роки, (95% ДІ)
		дівчатка, %	хлопчики, %	
I клінічна група	41	20,6±6,8	79,4±5,5	11,8±0,4 (10,9–12,7)
II клінічна група	43	18,0±7,8	82,0±6,0	11,7±0,4 (10,8–12,6)
p		>0,05	>0,05	>0,05

групи порівняння суттєво не відрізнялися, а отже були порівнянними.

Оцінка важкості нападів БА та рівня контролю захворювання були формалізовані та здійснювалися відповідно до констеляційної таблиці оцінки важкості бронхообструктивного синдрому.

Показники клінічно-епідеміологічного ризику події та ефективності лікування хворих оцінювалися з позицій клінічної епідеміології [9]. Зокрема ймовірність реалізації події визначали з урахуванням вірогідності величин відносного (ВР), атрибутивного (АР) ризиків та співвідношення шансів події (СШ) із визначенням їх довірчих інтервалів (95% ДІ). Ефективність проведеного лікування оцінювали з урахуванням зниження абсолютного (ЗАР) та відносного (ЗВР) ризику небажаної події з урахуванням мінімального числа хворих (МЧХ), яких необхідно пролікувати для отримання одного позитивного результату.

Результати дослідження та їх обговорення

Результати порівняльного аналізу виразності бронхообструктивного синдрому на третій день лікування нападу БА у вигляді констеляції балів важкості, що в сумі дорівнювали чи перевищували 10 балів, у пацієнтів груп порівняння залежно від швидкості ацетиляторних процесів наведені на рисунку.

Наведені дані демонструють, що важка обструкція бронхів на третій день лікування нападу БА у дітей I клінічної групи частіше траплялася серед хворих із повільними темпами ацетилювання, а у пацієнтів II групи – при швидкому варіанті. Так, ризик наведеної важкості обструкції бронхів у хворих на БАФН за наявності в них повільного ацетиляторного фенотипу відносно швидкого варіанту становив: СШ=2,0 (95%ДІ 1,14–3,5), ВР=1,42

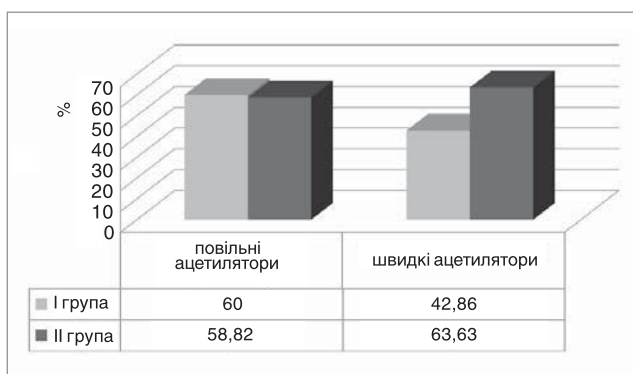


Рис. Частота важкого бронхообструктивного синдрому ≥ 10 балів на 3-й день лікування у дітей груп порівняння залежно від ацетиляторного фенотипу

(95%ДІ 1,07–1,87) і АР = 0,17. При цьому зниження абсолютного ризику (ЗАР) важкого нападу астми у дітей із БАФН за швидкого ацетилювання становив 17,1%, ЗВР=28,6% при МЧХ=0,06. Відмічено, що у хворих на БАФН зі швидким типом ацетиляторних процесів монотерапія нападу астми за допомогою β_2 -агоністів короткої та швидкої дії асоціювала із ЗАР важкого нападу астми (більше 10 балів) на третій день лікування становило 5,56%, ЗВР=10,0% при МЧХ=17. При використанні комбінованого лікування нападу (за допомогою системних глюкокортикостероїдів (сГКС) із β_2 -агоністами та/або теофілінами) ЗАР важкого нападу БА (більше 10 балів) на 3-й день лікування у хворих на БАФН із швидким ацетиляторним фенотипом становило 40,5%, ЗВР=70,8% при МЧХ=2.

Водночас у групі порівняння за швидкого характеру ацетиляторних процесів ризик важкості обструкції бронхів, оціненої більше ніж у 10 балів на третій день лікування, становив: СШ=1,23 (95%ДІ 0,69–2,17), ВР=1,11 (95%ДІ 0,89–1,38) при АР=0,05. Відсутність ознак БСФН у хворих із повільним ацетиляторним фенотипом асоціювала із ЗАР наведеної важкості обструкції бронхів на третій день лікування на рівні 4,8%, ЗВР=7,6% при МЧХ=20,7.

Отримані дані дають підстави вважати, що у дітей з ознаками БАФН невідкладна терапія нападів астми виявилася ефективнішою у хворих із швидким ацетиляторним фенотипом, а у дітей групи порівняння суттєво не залежала від швидкості ацетиляторних процесів.

У роботі показано, що у хворих I клінічної групи ЗАР необхідності призначення комплексної дезобструктивної терапії у вигляді комбінації сГКС з β_2 -агоністами швидкої дії та/або похідними теофілінів у швидких ацетиляторів становила 10,0%, ЗВР=12,5% при МЧХ=10, а ризик збереження важкої обструкції бронхів у пацієнтів із повільним типом ацетилювання відносно швидких сягав: СШ=1,7 (95%ДІ 0,9–3,3), ВР=1,3 (95%ДІ 1,13–1,57) і АР=0,13.

У хворих II клінічної групи ризик необхідності призначення комбінованого лікування (сГКС+ β_2 -агоністи швидкої дії + похідні теофілінів) був вищим за швидкого характеру ацетиляторних процесів і становив відносно повільного варіанту: СШ=1,5 (95%ДІ 0,7–3,15), ВР=1,24 (95%ДІ 1,09–1,41) при АР=0,1. У дітей із повільним ацетиляторним фенотипом ЗАР призначення зазначеної вище терапевтичної комбінації відносно фенотипу швид-

ких ацетиляторів становило 5,7%, ЗВР=6,6% при МЧХ=17,5.

Висновки

Таким чином, ризик збереження виразної обструкції бронхів на третій день лікування нападу БА та необхідність призначення комбінованої невідкладної терапії залежно від швидкості ацетилювання у групах порівняння мав дискордантний характер. У хворих із БАФН даний ризик був меншим у швидких ацетиляторів. При цьому найбільш ефективною була стартова терапія нападу астми, що передбачала

комбінацію системних глюкокортикостероїдів з іншими препаратами невідкладної допомоги за наявності швидкого ацетиляторного фенотипу. Натомість у хворих без ознак БСФН траплялася зворотна тенденція до збереження важкості нападу і необхідності призначення комбінованої терапії нападу за повільного ацетиляторного фенотипу.

Перспективи подальших досліджень. Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні нових методів втримання контролю над БА фізичної напруги з урахуванням індивідуальних особливостей організму.

ЛІТЕРАТУРА

1. Клінічно-анамнестичні особливості фенотипу астми пізнього початку залежно від характеристики ацетиляторного статусу / О.К. Колоскова, С.І. Тарнавська, Т.В. Донська, І.Д. Колісник // Буковинський мед. вісн. — 2015. — № 19. — С. 69—72.
2. 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.
3. Микалюк Л.В. Патогенетичні взаємозв'язки екогенетичних чинників у формуванні бронхіальної астми в дітей / Л.В. Микалюк, О.К. Колоскова // Клінічна та експеримент. патол. — 2013. — Т.12, №1(43). — С.190—193.
4. Першин Г.Н. Методы экспериментальной химиотерапии / Г.Н. Першин. — Москва: Медицина, 1971. — С.454—457.
5. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Бронхіальна астма у дітей»: наказ МОЗ України № 868 від 08 жовтня 2013 року [Електронний документ]. — Режим доступу: <http://www.moz.gov.ua>. — Назва з екрану.
6. 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.
7. Childhood asthma and hay fever, but specific high-risk genetic variants are not shared between diseases / V. Ullemar, P. Vagnusson, Lundholm C. [et al.] // Europ. Respir. J. — 2015. — Vol.46. — P. 1469—1472.
8. Genetic Variation along the Histamine Pathway in Children with Allergic versus Nonallergic Asthma / S. Anvari, C.A. Vyhlidal, H. Dai [et al.] // American J. of Respir. Cell and Mol. Biol. — 2015. — Vol.53, №6. — P.802—809.
9. Medical Epidemiology / R.S. Greenberg, S.R. Dansels, W.D. Flenders [et al.]. — 4th Edition. — Norwalk, CT: Appleton&Lange, 2004. — 196 p.
10. 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.264—267.
11. Relationship between N-acetyl transferase-2 gene polymorphism and risk of bronchial asthma / L. Tamer, M. Calikoglu, A.N. Aras [et al.] // Tuberk Toraks. — 2006. — Vol.54, №2. — P.137—143.

Сведения об авторах:

Колоскова Елена Константиновна — д.мед.н., проф., зав. каф. педиатрии и детских инфекционных болезней ВГУЗУ «Буковинский государственный медицинский университет». Адрес: г. Черновцы, ул. Руська, 207А, Областная детская клиническая больница; тел. (0372) 575-660.

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

Билоус Татьяна Михайловна — к.мед.н., доц. каф. педиатрии и детских инфекционных болезней ВГУЗУ «Буковинский государственный медицинский университет». Адрес: г. Черновцы, ул. Руська, 207А, Областная детская клиническая больница; 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, Областная детская клиническая больница; тел. (0372) 575-660.

Статья поступила в редакцию 20.02.2017 г.