



УДК 616.248-053.2-097:577.1

ТАРНАВСЬКА С.І.

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ РІЗНИХ РЕЖИМІВ ТЕРАПІЇ НАПАДНОГО ПЕРІОДУ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ У ДІТЕЙ ШКІЛЬНОГО ВІКУ ЗАЛЕЖНО ВІД ТИПУ АЦЕТИЛЮВАННЯ

Резюме. При проведенні комплексного обстеження 118 дітей шкільного віку, хворих на бронхіальну астму, відмічено, що тяжка форма бронхіальної астми та відповідно більш тяжкі її напади відмічалися у пацієнтів із повільним типом ацетилювання. Клінічні особливості перебігу захворювання зумовлювали вірогідно частіше застосування короткого курсу системних глюкокортикостероїдів у дітей із повільним типом ацетилювання порівняно зі швидкими «ацетиляторами». Показники клініко-епідеміологічного ризику при цьому становили: відносний ризик — 1,3 [95% ДІ: 0,9–2,6] при відношенні шансів 3,7 [95% ДІ: 1,3–6,7]. Водночас у дітей зі швидким типом ацетилювання використання комплексної дезобструктивної терапії з включенням системних кортикостероїдів, сальбутамолу, еуфіліну порівняно з монотерапією сальбутамолом виявилося ефективнішим (зниження атрибутивного ризику — 45,8 %, зниження відносного ризику — 82 %, при мінімальній кількості хворих, яких необхідно пролікувати для отримання позитивного результату, 2,2).

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

Вступ

Бронхіальна астма (БА) як гетерогенне захворювання, що має певні фенотипічні особливості перебігу, наразі є однією з актуальних проблем алергології [1]. Незважаючи на досягнення сучасної науки, залишаються невирішеними досить багато питань, зокрема тих, що стосуються особливостей лікування та профілактики бронхіальної астми, оскільки й при застосуванні протизапальної терапії зберігаються тяжкі неконтрольовані форми захворювання, що погіршують якість життя пацієнтів [3, 9].

Враховуючи важливість генно-середовищних взаємодій [5, 6] та обмеженість відомостей щодо лікування бронхіальної астми в дітей із різними типами ацетилювання [8], доцільним вважали розглянути особливості лікувальної тактики у дітей, хворих на бронхіальну астму, в періоді нападу за різної активності N-ацетилтрансферази з урахуванням клініко-імунологічних показників перебігу захворювання.

Мета дослідження. Розробити та оцінити ефективність різних режимів терапії нападу астми в дітей із різною активністю N-ацетилтрансферази для оптимізації стартової дезобструктивної терапії.

Матеріали і методи

В умовах пульмонологічного відділення ОДКЛ м. Чернівців проведено обстеження 118 дітей шкільного віку, хворих на бронхіальну астму. Усім дітям проведено комплексне клініко-параклінічне та імунологічне обстеження I–II рівня. 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 пірогеналом варіантах із визначенням його резерву, а також кількість Т-лімфоцитів та їх субпопуляцій, вмісту в сироватці крові імуноглобулінів класів А, М, G, інтерлейкіну-4 та загального IgE. Окрім того, у дітей, хворих на бронхіальну астму, визначали генетичний маркер — тип ацетилювання за методом Пребстинг — Гаврилова в модифікації Тимофеевої з використанням як тест-препарату сульфадимезину.

Сформовано дві клінічні групи: до I групи увійшли 68 дітей, хворих на БА, з повільним типом ацетилювання, II групу становили 50 пацієнтів зі швидким ацетиляторним фенотипом. За основними клінічними характеристиками групи спо-

стереження були порівнянні. Так, хлопчиків у I групі було 72,7 %, а у II групі — 81,2 %. Середній вік пацієнтів I групи дорівнював 11,1 року, а представників II — 12,4 року. За місцем проживання дітей суттєвої різниці виявлено не було, зокрема, частка міських мешканців у I групі становила 36,4 %, а у II — 56,2 %.

Оцінку тяжкості перебігу захворювання та лікувальну тактику нападного періоду проводили згідно з рекомендаціями міжнародного консенсусу GINA-2010 та наказом МОЗ України № 767 від 27.12.2005 р. Враховуючи сучасні рекомендації з лікування загострень бронхіальної астми, які побудовані на комплексному застосуванні лікарських засобів для проведення дезобструктивної терапії, ми виділили найбільш часті варіанти застосування таких препаратів. Так, застосовані препарати можна було розподілити на такі терапевтичні комплекси: I комплекс — β_2 -агоністи короткої дії (сальбутамол) + ГКС (системні) + еуфілін; II комплекс — сальбутамол та ІГКС; III комплекс — β_2 -агоністи + еуфілін; IV комплекс — ізольоване використання β_2 -агоністів.

Статистична обробка одержаних результатів проводилася на персональному комп'ютері з використанням пакета прикладних програм Statistica 5.0. З позицій клінічної епідеміології визначали абсолютний та відносний ризик, а також відношення шансів. Ефективність проведеного лікування оцінювали за зниженням абсолютного (ЗАР) та відносного (ЗВР) ризиків з урахуванням необхідної кількості хворих (МКХ), 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 у першій клінічній групі інтермітуючий, персистуючий (легкий, середньої тяжкості і тяжкий) перебіг бронхіальної астми відмічався у $2,9 \pm 1,1$ %, $4,5 \pm 1,3$ %, $44,1 \pm 6,0$ % та $48,5 \pm 6,8$ % пацієнтів відповідно. Серед представників другої клінічної групи розподіл за тяжкістю перебігу захворювання виявився таким: $14,0 \pm 3,8$ % ($p < 0,05$), $4,0 \pm 1,2$ % ($p > 0,05$), $50,0 \pm 7,0$ % ($p > 0,05$) та $32,0 \pm 6,6$ % ($p > 0,05$) випадків відповідно.

Проводячи оцінку лікувальних заходів у пацієнтів клінічних груп порівняння, брали до уваги те, що за тяжкістю перебігу захворювання пацієнти клінічних груп суттєво не відрізнялися, а спостерігалася лише тенденція до переважання частоти тяжчого перебігу БА у хворих із повільним типом ацетилювання. Водночас при визначенні тяжкості бронхообструкції під час нападу виявлено вірогідно вираженіший ступінь бронхіальної обструкції в дітей I клінічної групи.

Беручи до уваги особливості клінічного перебігу бронхіальної астми в дітей груп спостереження, проаналізовано частоту використання препаратів, які звичайно застосовують при лікуванні нападу захворювання відповідно до рекомендацій GINA-2010 та наказу МОЗ України № 767 від 27.12.2005 р. (табл. 1).

Таким чином, з огляду на отримані результати у пацієнтів I клінічної групи вірогідно частіше, ніж у представників II групи, застосовували короткотривалий курс системних глюкокортикостероїдних препаратів при лікуванні нападу бронхіальної астми, що зумовлювалося тяжчим його перебігом. Показники ризику необхідності використання в комплексній терапії нападу астми системних глюкокортикостероїдних препаратів у хворих із повільним ацетиляторним фено-

Таблиця 1. Медикаментозне лікування нападу бронхіальної астми у дітей груп порівняння

Клінічні групи	Кількість хворих	Частота випадків застосування, %			
		ГКС системні	ГКС інгаляційні	Сальбутамол	Еуфілін
I	68	$42,3 \pm 5,6$	$52,7 \pm 5,4$	$98,1 \pm 7,8$	$34,5 \pm 4,2$
II	50	$25,6 \pm 4,8$	$46,1 \pm 6,5$	$97,4 \pm 8,6$	$28,2 \pm 3,7$
p		> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05

Таблиця 2. Порівняльний аналіз ефективності комбінованої терапії порівняно з монотерапією сальбутамолом у динаміці лікування пацієнтів I групи

Комплекси дезобструктивної терапії	Дні лікування/показники ефективності					
	3-й день			7-й день		
	ЗАР, %	ЗВР, % (95% ДІ)	МКХ (95% ДІ)	ЗАР, %	ЗВР, % (95% ДІ)	МКХ (95% ДІ)
β_2 -агоністи + ІГКС (II)	12,5	33,3 (4,7–43,0)	8,0 (3,3–13,3)	20,4	54,0 (7,2–78,1)	4,9 (0,5–12,5)
β_2 -агоністи + СКС + еуфілін (I)	24,0	42,3 (7,6–76,1)	4,1 (0,4–10,0)	32,3	56,4 (10,5–97,2)	3,1 (0,2–5,5)

Таблиця 3. Порівняльний аналіз ефективності комбінованої терапії порівняно з монотерапією сальбутамолом у динаміці лікування у пацієнтів II групи

Комплекси дезобструктивної терапії	Дні лікування/показники ефективності					
	3-й день			7-й день		
	ЗАР, %	ЗВР, % (95% ДІ)	МКХ (95% ДІ)	ЗАР, %	ЗВР, % (95% ДІ)	МКХ (95% ДІ)
β2-агоністи + ІГКС (II)	33,3	66,6 (4,0–92,0)	3,0 (0,8–12,5)	38,9	77,8 (6,2–95,1)	2,6 (0,7–11,3)
β2-агоністи + СКС + еуфілін (I)	45,8	82,0 (5,3–107,4)	2,2 (0,3–9,4)	51,4	87,1 (8,6–109,5)	1,9 (0,2–6,7)

типом при госпіталізації порівняно з пацієнтами зі швидким типом ацетилювання становили: відносний ризик — 1,3 [95% ДІ: 0,9–2,6] при відношенні шансів 3,7 [95% ДІ: 1,3–6,7].

Водночас частота використання інших препаратів в основних групах пацієнтів від груп порівняння не відрізнялася, що пояснювалося використанням стандартних комплексів дезобструктивної терапії.

Проведено порівняльний аналіз динамічних показників ефективності дезобструктивної терапії в пацієнтів I клінічної групи при різних варіантах комплексної терапії порівняно з монотерапією сальбутамолом (табл. 2).

Таким чином, у хворих I клінічної групи використання I комплексу порівняно з монотерапією сальбутамолом призводило до вираженішого зниження атрибутивного та відносного ризику тяжкості клінічних проявів обструкції бронхів при значно меншій кількості хворих, яких необхідно пролікувати для отримання позитивного результату, ніж у випадку використання II комплексу.

Проте аналіз використання даних комплексів у пацієнтів II групи (табл. 3) показав, що застосування I комплексу, який вважали агресивнішим, як і очікувалося, призводило до значного зниження атрибутивного та відносного ризику тяжкості клінічних проявів, що вказувало на його клінічну ефективність.

Таким чином, порівнюючи показники ефективності використання I та II лікувального комплексів у пацієнтів обох клінічних груп, ми виявили, що у хворих зі швидким ацетиляторним фенотипом призначення стандартної дезобструктивної терапії є значно ефективнішим. На нашу думку, це пов'язано з тим, що використання глюкокортикостероїдних препаратів, дія яких направлена на апоптоз еозинофілів, є найбільш раціональним та ефективним у хворих II клінічної групи, у яких запальний процес у бронхах реалізується через еозинофіли крові — медіаторні клітини запалення. Водночас підвищення ефективності лікування нападу тяжкої бронхіальної астми у хворих зі швидким типом ацетилювання за умови призначення еуфіліну, можливо, пояснювалося тим, що метилксантини посилюють протизапальний ефект кортикостероїдів при

алергічному (еозинофільному) типі запалення в бронхах [4, 7].

Проте слід відмітити, що, незважаючи на використання кортикостероїдних препаратів, у пацієнтів I клінічної групи загострення захворювання мало більш торпідний характер, що, можливо, пов'язувалося з нееозинофільним варіантом запального процесу в бронхах у цих хворих, а також з огляду на те, що дані препарати можуть подовжувати життєвий цикл нейтрофільних гранулоцитів [2].

Висновки

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

2. У дітей із повільним типом ацетилювання вірогідно частіше застосовували короткотривалий курс системних кортикостероїдів, що зумовлено тяжчим перебігом нападів астми. Показники ризику необхідності їх застосування у пацієнтів із повільним типом ацетилювання порівняно зі швидкими «ацетиляторами» становили: відносний ризик — 1,3 [95% ДІ: 0,9–2,6] при відношенні шансів 3,7 [95% ДІ: 1,3–6,7].

3. У дітей зі швидким типом ацетилювання використання комплексної терапії з включенням системних кортикостероїдів, сальбутамолу, еуфіліну порівняно з монотерапією сальбутамолом виявилось ефективнішим (зниження атрибутивного ризику — 45,8 %, зниження відносного ризику — 82 %, при мінімальній кількості хворих, яких необхідно пролікувати для отримання позитивного результату, 2,2).

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

Список літератури

- Недельская С.Н. Контроль бронхиальной астмы у детей: определение и возможности достижения / С.Н. Недельская, Д.А. Ярцева // Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология. — 2011. — № 9–10. — С. 12–16.
- Охотникова Е.Н. Системные кортикостероиды в неотложной детской аллергологии / Е.Н. Охотникова // Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология. — 2010. — № 2. — С. 37–49.

3. Яковлева О.А. Гетерогенность и фармакотерапия бронхиальной астмы / О.А. Яковлева, А.О. Жамба // Рациональная фармакотерапия. — 2010. — № 2. — С. 34-36.

4. Cowman S. The use of intravenous aminophylline in addition to beta-agonists and steroids in acute asthma / S. Cowman, J. Butler // Emerg. Med. J. — 2008. — Vol. 25, № 5. — P. 289-290.

5. Hall I.P. Pharmacogenetics and asthma: false hope or new dawn? / I.P. Hall and I. Sayers // Eur. Respir. J. — 2007. — Vol. 29. — P. 1239-1245.

6. Mapp C.E. What is the role of genetics in occupational asthma? / C.E. Mapp // Eur. Respir. J. — 2009. — Vol. 33. — P. 459-460.

7. Nakano J. Aminophylline suppress the release of chemical mediators in treatment of acute asthma / J. Nakano, T. Yano, K. Yamamura [et al.] // Respir. Med. — 2006. — Vol. 100, № 3. — P. 542-550.

8. 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.

9. Rogers L. Pharmacologic approaches to life-threatening asthma / L. Rogers, J. Reibman // Ther. Adv. Respir. Dis. — 2011. — Vol. 5, № 6. — P. 397-408.

Отримано 10.10.12 □

Тарнавская С.И.

Буковинский государственный медицинский университет,
г. Черновцы

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗНЫХ РЕЖИМОВ ТЕРАПИИ ПРИСТУПНОГО ПЕРИОДА БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТИПА АЦЕТИЛИРОВАНИЯ

Резюме. При проведении комплексного обследования 118 детей школьного возраста, больных бронхиальной астмой, отмечено, что тяжелая форма бронхиальной астмы и соответственно более тяжелые приступы отмечались у пациентов с медленным типом ацетилирования. Клинические особенности течения заболевания обуславливали достоверно частое применение короткого курса системных глюкокортикостероидов у детей с медленным типом ацетилирования по сравнению с быстрыми «ацетиляторами». Показатели клинико-эпидемиологического риска при этом составили: относительный риск — 1,3 [95% ДИ: 0,9–2,6] при отношении шансов 3,7 [95% ДИ: 1,3–6,7]. В то же время у детей с быстрым типом ацетилирования использование комплексной дезобструктивной терапии с включением системных кортикостероидов, сальбутамола, зуфиллина по сравнению с монотерапией сальбутамолом оказалось более эффективным (снижение атрибутивного риска — 45,8 %, снижение относительного риска — 82 %, при минимальном количестве больных, которых необходимо пролечить для получения положительного результата, 2,2).

Ключевые слова: бронхиальная астма, дети, ацетилирование, глюкокортикостероиды.

Tarnavska S.I.

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

EVALUATION OF EFFECTIVENESS OF DIFFERENT TREATMENT REGIMENS FOR ACUTE BRONCHIAL ASTHMA IN SCHOOL-AGED CHILDREN DEPENDING ON TYPE OF ACETYLATION

Summary. While carrying out check-up of 118 school-aged children with bronchial asthma, it was noted that severe form of asthma and accordingly more severe attacks were detected in patients with slow type of acetylation. Clinical features of the disease in children with slow type of acetylation determined significantly more frequent use of a short course of systemic glucocorticoids as compared with the fast acetylating phenotype. Indices of clinical and epidemiological risks were following: relative risk — 1.3 [95% CI 0.9–2.6], odds ratio — 3.7 [95% CI 1.3–6.7]. At the same time, in children with fast type of acetylation the usage of a complex anti-obstructive therapy with the inclusion of systemic corticosteroids, salbutamol, aminophylline compared to salbutamol monotherapy was more effective (reduction of attributable risk — 45.8 %, reduction of a relative risk — 82 % in minimum number of patients needed to treat to obtain a positive result — 2.2).

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