

disease and in patients with cholestasis syndrome. We have not found "strong" association between alleles of the gene mEPHX among patients and the severity of the disease which requires further research with a larger number of patients.

**Key words:** mEPHX gene, cystic fibrosis, mutation F508del, genetic polymorphism.

<sup>1</sup> Danylo Halytsky Lviv National Medical University (Lviv)

<sup>2</sup> Institute of Hereditary Pathology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine (Lviv)

<sup>3</sup> Western Ukrainian Specialized Children's Medical Centre (Lviv)

Рецензент – проф. Т.В. Сорокман

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 4 (68). – P. 124-128

Надійшла до редакції 28.08.2013 року

© Н.В. Роговик, Н.В. Віштак, Г.В. Макух, Л.Й. Бобер, 2013

616.248-008.61-08-053.5

*С.І. Сажин*

## ЕФЕКТИВНІСТЬ БАЗИСНОЇ ТЕРАПІЇ АТОПІЧНОЇ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ В ДІТЕЙ ЗА ЗМІНАМИ СПРИЙНЯТЛИВОСТІ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ ДО НЕПРЯМИХ ПРОВОКАЦІЙНИХ ЧИННИКІВ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

**Резюме.** У роботі проаналізована динаміка гіперсприйнятливості дихальних шляхів на тлі базисного лікування в дітей шкільного віку, хворих на atopічну та неатопічну бронхіальну астму. Встановлено, що для зниження надмірної чутливості бронхів пацієнтам із atopічним фенотипом захворювання до схеми профілактичної терапії варто включати анти-IgE-антитіла. Па-

цієнтам, хворим на неатопічну бронхіальну астму, базисну терапію варто посилювати призначенням пролонгованих теофілінів.

**Ключові слова:** бронхіальна астма, діти, лікування, гіперсприйнятливості бронхів.

**Вступ.** Бронхіальна астма (БА) розглядається як комплексне імунологічне та запальне захворювання, що характеризується хронічним запаленням бронхів, гіперреактивністю та ремоделюванням дихальних шляхів [8].

Гетерогенність клінічних і додаткових симптомів БА зумовлює її поділ на окремі фенотипи [11]. Однією з перших спроб поділу бронхіальної астми на альтернативні форми, за клінічно-імунологічними показниками, вважають виокремлення зовнішнього (атопічного) та внутрішнього (неатопічного) фенотипів захворювання [4]. Наявність позитивних шкірних прик-тестів, надмірна концентрація специфічних IgE в сироватці крові, еозинофілія периферичної крові та/або індукованого мокротиння, як правило, у поєднанні з алергічним ринітом і/або екземою притаманні atopічній формі БА [9]. Ознаками неатопічного фенотипу вважають повторні бронхообструкції, які маніфестували на другому-третьому роках життя та були спровоковані інфекційними захворюваннями респіраторного тракту [6]. На відміну від дорослих, у яких неатопічна астма порівняно з atopічною є більш тяжкою, у дітей неатопічний фенотип характеризується легшим перебігом [5]. На сьогоднішній день продовжується пошук ключових патогенетичних ланок запалення при внутрішньому варіанті захворювання. Відповідно й біомаркери для визначення даного фенотипу (збільшення концентрації Th1-типу, IL-18, IL-15

у крові, антитіл до білків епітелію дихальних шляхів) не є валідними [12].

Враховуючи, що пацієнти з різними фенотипами захворювання потребують індивідуалізованих схем профілактичного лікування, на сьогодні тривають дискусії щодо доцільності внесення до стандартів терапії бронхіальної астми окремих груп препаратів. Проте практично відсутні роботи, які присвячені вивченню динаміки гіперсприйнятливості дихальних шляхів за альтернативних імунологічних фенотипів БА.

**Мета роботи.** Оцінити ефективність стандартних схем базисної терапії в дітей із atopічним та неатопічним фенотипом захворювання за змінами реактивності дихальних шляхів для покращання індивідуалізованого підходу до профілактичного лікування.

**Матеріал і методи.** На базі пульмоалергологічного відділення обласної дитячої клінічної лікарні (м. Чернівці) обстежено 64 дитини, хворих на бронхіальну астму. Критеріями входження в дослідження вважали: вік дитини від 6 до 17 років, діагностована персистувальна 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, дітисироти, наявність уроджених вад розвитку бронхів

та легень, а також інших захворювань, що супроводжуються синдромом бронхообструкції.

Групоформувальною ознакою вважали наявність у дітей ознак atopії. Сформовано дві групи спостереження. До першої (I) групи увійшло 38 пацієнтів із обтяженим на алергічну патологію сімейним анамнезом та позитивними алерготестами з небактерійними алергенами, другу (II) клінічну групу сформували 26 школярів без ознак atopії.

Загальноклінічна характеристика пацієнтів клінічних груп наведена в таблиці 1.

Незначне переважання хлопчиків серед дітей із atopічним фенотипом на відміну від неатопічної БА підтверджує дані літератури про додатковий ризик чоловічої статі як чинника наявності atopії [7]. Не спостерігали вірогідних відмінностей у структурі тяжкості захворювання. В обох

$$\text{ІБС} = \frac{\text{ОФВ}_1 \text{ вихідний} - \text{ОФВ}_1 \text{ після фізичного навантаження}}{\text{ОФВ}_1 \text{ вихідний}} \times 100\%$$

$$\text{ІБД} = \frac{\text{ОФВ}_1 \text{ після інгаляції сальбутамолу} - \text{ОФВ}_1 \text{ вихідний}}{\text{ОФВ}_1 \text{ вихідний}} \times 100\%$$

$$\text{ПЛБ} = \text{ІБС} + \text{ІБД}$$

групах спостереження переважали пацієнти із середньотяжкою (58,0±8,0 % та 42,3±9,7 % у I та II клінічних групах відповідно,  $P_{\phi} > 0,05$ ) і тяжкою персистувальною БА (36,8±7,8 % та 46,1±9,8 % у I та II клінічних групах відповідно,  $P_{\phi} > 0,05$ ).

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

Спірометричне дослідження включало динамічне вивчення вихідних показників функції зовнішнього дихання, неспецифічної гіперсприйнятливості дихальних шляхів до непрямих (дозоване фізичне навантаження) бронхопровокаційних агентів. Абсолютні показники порівнювали з номограмою, запропованою Knudson, яка включає наступні параметри: стать, вік, масу тіла, зріст [1].

Для спірографічних обстежень використовували портативний калібрований спірограф Micro-lab фірми Micro Medical (Англія, серій-

ний № 445501). Визначали реакцію бронхів при проведенні проби з дозованим фізичним навантаженням (біг протягом 5 хвилин), для відносної стандартизації якої використовували відповідний протокол [10], із наступною інгаляцією сальбутамолу. Вираховували показники: „індекс бронхоспазму” (ІБС), „індекс бронходилатації” (ІБД) та інтегральний „показник лабільності бронхів” (ПЛБ) згідно з формулами [2]:

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 [3].

**Результати дослідження та їх обговорення.** Ефективність базисної терапії БА в пацієнтів груп порівняння вивчали за показниками гіперсприйнятливості дихальних шляхів до непрямих (дозоване фізичне навантаження) бронхопровокаційних чинників.

Середні рівні спірометричних показників у дітей I клінічної групи наведені на рисинку 1.

Отже, у пацієнтів із atopічним фенотипом БА індекси гіперсприйнятливості бронхів мали тенденцію до зростання. Враховуючи, що в повному обсягу дотримувалися запропонованого плану профілактичного лікування тільки 18 (43,7 %) пацієнтів, додатково визначали ІБС, ІБД та ПЛБ у школярів, які отримували базисне лікування, та дітей, які не застосовували протизапальних препаратів протягом останніх трьох місяців (табл. 2).

Наведені дані демонструють, що порушення комплексу в проведенні базисного профілактичного лікування в дітей, хворих на atopічну БА, вірогідно збільшує гіперсприйнятливості дихальних шляхів до непрямих бронхопровокаційних чинників. Відсутність позитивних зрушень у показниках, які визначають чутливість бронхів, серед дітей I клінічної групи, що дотримувалися режиму протизапальної терапії, ймовірно, пояснюються відносно коротким періодом їх використання.

Використання ІГКС як монотерапії, або в комбінації з пролонгованими  $\beta_2$ -адрено-

Таблиця 1

Загальна клінічна характеристика груп порівняння (M±m)

Клінічні групи	Кількість дітей	Хлопчики	Міські мешканці	Тривалість хвороби	Середній вік
		%		роки	
Перша група	38	73,7±7,1	39,5±7,9	5,6±0,6	11,7±0,5
Друга група	26	53,8±9,8	23,1±8,3	5,4±0,7	12,0±0,7
$P_{t,\phi}$		>0,05			

Таблиця 2

## Зміни показників гіперсприйнятливості дихальних шляхів у пацієнтів I клінічної групи

Підгрупа	Кількість (абс.)	Візит	ІБС	ІБД	ПЛБ
			%		
Пацієнти, які отримували базисну терапію	16	I	10,7±2,6	11,3±2,9	22,0±4,7
		II	12,2±3,5	13,0±4,6	25,3±5,8
P			>0,05		
Пацієнти, які виконували план лікування не в повному обсягу	22	I	12,4±2,4	12,5±2,8	24,9±3,5
		II	20,7±2,6	14,3±3,4	35,0±5,3
P			<0,05	>0,05	<0,05

Таблиця 3

## Зміни показників гіперсприйнятливості дихальних шляхів у пацієнтів II клінічної групи

Підгрупа	Кількість (абс.)	Візит	ІБС	ІБД	ПЛБ
			%		
Пацієнти, які отримували базисну терапію	9	I	10,0±2,7	6,2±3,0	16,3±3,9
		II	12,6±2,9	17,0±8,1	29,6±8,9
P			>0,05		
Пацієнти, які не виконували плану лікування	17	I	10,7±2,3	8,4±2,6	19,2±4,0
		II	13,1±3,9	13,5±5,0	26,6±6,0
P			>0,05		

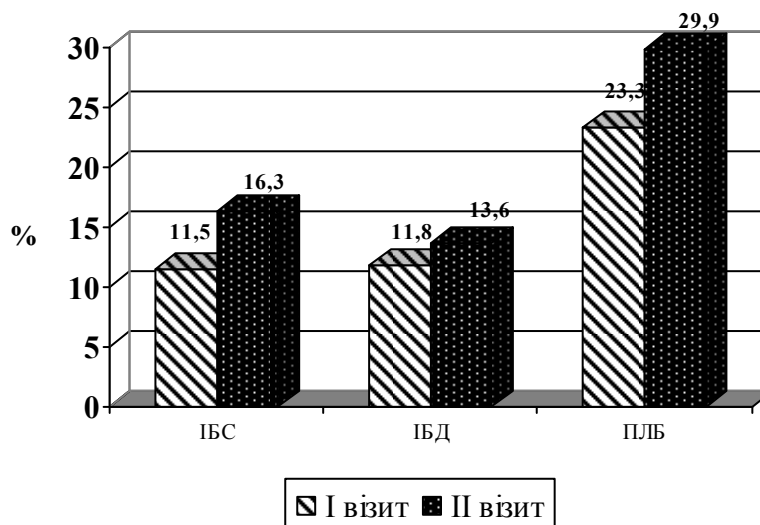


Рис. 1. Динаміка індексів гіперсприйнятливості бронхів до непрямих провокаційних чинників у дітей із atopічною бронхіальною астмою

міметиками, у пацієнтів із atopічним фенотипом БА дозволило знизити абсолютний ризик наявності ІБС вище 15 % на 5,1 %, відносний ризик у 14,1 (95 % ДІ 7,9-22,5) рази при мінімальній кількості пацієнтів, яких необхідно пролікувати для досягнення одного позитивного випадку – 7,1 (95 % ДІ 2,9-14,1). ЗАР наявності ПЛБ вище 25 % у дітей, які отримували базисне лікування, становив 9,1 %, ЗВР – 8,9 (95 % ДІ 8,9-24,0), МКП – 6,5 (95 % ДІ 2,4-13,4).

Аналогічно першій клінічній групі, у школярів, хворих на неатопічну форму БА, спостеріга-

лося зростання гіперчутливості бронхів при повторному обстеженні (рис. 2).

Враховуючи, що повністю дотримувалася запропонованого плану профілактичного лікування тільки третина обстежених (9 (34,6%) пацієнтів, додатково визначали ІБС, ІБД та ПЛБ у школярів II клінічної групи, які отримували базисне лікування, та дітей, які нерегулярно застосовували протизапальні препарати протягом останніх трьох місяців (табл. 3).

Наведені результати дозволяють припускати, що використання ІГКС як базисних препара-

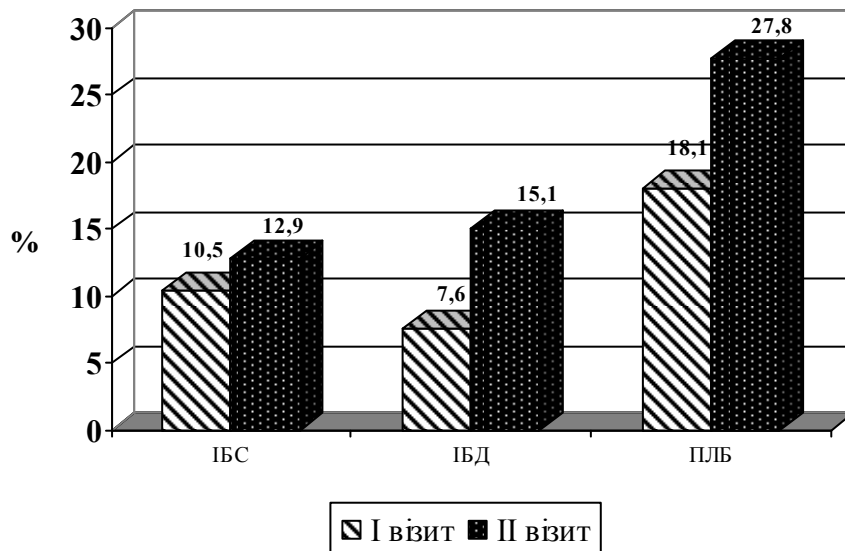


Рис. 2. Динаміка індексів гіперсприйнятливості бронхів до непрямих провокаційних чинників у дітей з неатопічною бронхіальною астмою

Примітка. \* –  $P < 0,05$  між першим та другим візитами

тві у дітей із неатопічним фенотипом БА невіротно, проте сприяло зростанню гіперсприйнятливості бронхів відносно пацієнтів, які відмовилися від профілактичного лікування. У той же час прийом ІГКС знижував абсолютний ризик наявності ІБС вище 15,0 % на 7,2 % при ЗВР 24,4 (95 % ДІ 16,3-34,1) та МКП – 4,1 (95 % ДІ 1,1-10,1).

Варто зазначити, що зміни гіперсприйнятливості дихальних шляхів у динаміці тримісячного спостереження в групах порівняння простежувалися у зростанні ІБС, ІБД та ПЛБ. Проте якщо в дітей із атопічним фенотипом БА переважно погіршення результатів пояснювалося низькою схильністю до базисної терапії, то в ІІ клінічній групі підвищення чутливості бронхів спостерігалось незалежно від комплаєнсу в лікуванні, що непрямо свідчило про його низьку ефективність. Відсутність контролю при призначенні стандартних схем лікування в дітей із атопічним фенотипом персистувальної бронхіальної астми, що проявляється зростанням гіперсприйнятливості бронхів, потребує, ймовірно, додаткового призначення анти-IgE терапії. Натомість, дітям, хворим на тяжку бронхіальну астму без проявів атопії, схеми лікування варто посилювати призначенням пролонгованих теофілінів, а також розглянути питання про доцільність повторних курсів макролідних антибактеріальних засобів.

#### Висновки

1. Використання інгаляційних глюкокортикостероїдів у пацієнтів з атопічним фенотипом захворювання дозволяє знизити абсолютний ризик наявності індексу бронхоспазму вище 15 % на 5,1 % при зниженні відносного ризику на 14,1 % та мінімальній кількості пацієнтів, яких необхідно пролікувати – 7,1. Зниження абсолютного ризику наявності показника лабільності бро-

нів вище 25 % становило 9,1 %, зниження відносного ризику – 8,9 при мінімальній кількості пацієнтів, яких необхідно пролікувати – 6,5.

2. Прийом інгаляційних глюкокортикостероїдів у дітей із неатопічною формою бронхіальної астми дозволяє знизити абсолютний ризик наявності індексу бронхоспазму вище 15,0 % на 7,2 % при зниженні відносного ризику – 24,4 та мінімальній кількості пацієнтів, яких необхідно пролікувати – 4,1.

**Перспективи подальших досліджень.** Оцінити динаміку імунітету крові в дітей з атопічним та неатопічним фенотипом бронхіальної астми на тлі стандартних схем базисної терапії.

#### Література

1. Сахно Ю.Ф. Исследование вентиляционной функции легких: учебно-методическое пособие / Ю.Ф. Сахно, Д.В. Дроздов, С.С. Ярцев. – М.: РУДН, 2005. – 84 с.
2. Сидельников В.М. Практическая аллергология детского возраста / В.М. Сидельников, Л.А. Безруков, В.Г. Мигаль. – К.: Здоров'я, 1985. – С. 22–23.
3. Флетчер Р. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины / Р. Флетчер, С. Флетчер, Э. Вагнер; пер. с англ. С.Е. Башинского [3-е изд.]. – М.: Медиа Сфера, 2004. – 352 с.
4. Allergic and nonallergic asthmatics have distinct patterns of Tcell activation and cytokine production in peripheral blood and bronchoalveolar lavage / C. Walker, E. Bode, L. Boer [et al.] // Am. Rev. Respir. Dis. – 1992. – Vol. 146. – P. 109-115.
5. Clinical, functional, and epidemiological differences between atopic and nonatopic asthmatic children from a tertiary care hospital in a developing country / J.A. Castro-Rodriguez, A.M. Ramirez, P. Toche [et al.] // Ann. Allergy Asthma Immunol. – 2007. – Vol. 98. – P. 239-244.
6. Fan Y.-C. Clinical types of childhood asthma and nonatopic asthma / Y.-C. Fan // World J. Pediatrics. – 2006. – Vol. 2, № 2. – P. 85-90.
7. Gender differences in prevalence, diagnosis and incidence of allergic and non-allergic asthma: a population-based

- cohort / B. Leynaert, J. Sunyer, R. Garcia-Esteban [et al.] // *Thorax*. – 2012. – Vol. 67. – P. 625-631.
8. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (updated 2012) [Електронний ресурс] // Global Initiative for Asthma, 2012. – Режим доступу: [http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA\\_Report\\_2012\\_Feb13.pdf](http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report_2012_Feb13.pdf)
  9. Kukhtinova N.V. Atopic and Nonatopic Asthma in Children: Two Different Diseases? / N.V. Kukhtinova, E.G. Kondyurina, M.J. Lentze // *Int. J. Biomedicine*. – 2012. – Vol. 2, № 3. – P. 214-221.
  10. Silverman M. Standardization of exercise tests in asthmatic children / M. Silverman, S.D. Anderson // *Arch. Dis. Child*. – 1972. – Vol. 47. – P. 882-889.
  11. The Heterogeneity of Asthma Phenotypes in Children and Young Adults [Електронний ресурс] / B. Hesselmar, A.-C. Enelund, B. Eriksson [et al.] // *J. Allergy*. – 2012. – Режим доступу – <http://www.hindawi.com/journals/ja/2012/163089>.
  12. Untangling asthma phenotypes and endotypes / I. Agache, C. Akdis, M. Jutel, J.C. Virchow // *Allergy*. – 2012. – Vol. 67. – P. 835-846.

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ АТОПИЧЕСКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ ПО ИЗМЕНЕНИЯМ ВОСПРИИМЧИВОСТИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ К НЕПРЯМЫМ ПРОВОКАЦИОННЫМ ФАКТОРАМ

*С.И. Сажин*

**Резюме.** В работе проанализирована динамика гипертворимчивости дыхательных путей на фоне базисного лечения у детей школьного возраста, больных на atopическую и неатопическую бронхиальную астму. Установлено, что для снижения чрезмерной чувствительности бронхов пациентам с atopическим фенотипом болезни в схемы профилактической терапии стоит включать анти-IgE-антитела. Пациентам, больным на неатопическую бронхиальную астму, базисную терапию стоит усиливать назначением пролонгированных теофилинов.

**Ключевые слова:** бронхиальна астма, дети, лечение, гипертворимчивость бронхов.

## THE EFFICACY OF THE BASIC THERAPY OF ATOPIC BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN BASED ON THE CHANGES OF AIRWAY RESPONSIVENESS TO INDIRECT PROVOCATIVE FACTORS

*S.I. Sazhyn*

**Abstract.** The dynamics of the airway hyperresponsiveness against a background of a basic treatment in school-age children suffering from atopic and nonatopic bronchial asthma has been analyzed in the paper. It has been established that in order to decrease hyperresponsiveness of the bronchi it is worth including anti-IgE antibodies into the regimen of preventive therapy of patients with the atopic phenotype of the disease. Patients afflicted with nonatopic bronchial asthma it is worth enhancing basic therapy by prescribing prolonged theophyllines.

**Key words:** bronchial asthma, children, treatment, airway hyperresponsiveness.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. Т.В. Сорокман

*Buk. Med. Herald*. – 2013. – Vol. 17, № 4 (68). – P. 128-132

Надійшла до редакції 29.07.2013 року

© С.І. Сажин, 2013

УДК 618.177+616.995.132.8)-07:616.153.94.-07

*В.О. Склярова, Л.П. Білецька, Н.Б. Панасюк*

## СТАН СИСТЕМИ NO-СИНТАЗА/АРГІНАЗА ПЛАЗМИ КРОВІ ТА ЛІМФОЦИТІВ У ЖІНОК ІЗ НЕПЛІДДЯМ ТА АСКАРИДОЗОМ

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

**Резюме.** Досліджено стан системи NO-синтаза/аргіназа та оксидативних процесів у плазмі крові та лізаті лімфоцитів у здорових жінок, жінок із первинним непліддям без аскарідозу й жінок із первинним непліддям та аскарідозом. Отримані дані свідчать про зростання в лізаті лімфоцитів жінок із первинним непліддям активності eNOS. Виражених змін NO-синтаз та

аргінази в лізаті лімфоцитів та оксидативних процесів у плазмі крові та лізаті лімфоцитів у жінок із первинним непліддям та аскарідозом не виявлено.

**Ключові слова:** аскарідоз, NO-синтаза, аргіназа, оксидативні процеси, лімфоцити.

**Вступ.** Останнім часом зростає кількість випадків виявлення аскарідозу в органах сечо-

статевої системи в дорослих жінок під час гінекологічного огляду та під час вагітності, що може

© В.О. Склярова, Л.П. Білецька, Н.Б. Панасюк, 2013