



УДК:616.248-053.2-073

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАННЯ ЗАГОСТРЕННЯ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ ФІЗИЧНОЇ НАПРУГИ У ДІТЕЙ ШКІЛЬНОГО ВІКУ З УРАХУВАННЯМ ГЕНЕТИЧНИХ МАРКЕРІВ

Іванова Л. А.

Буковинський державний медичний університет, Чернівці

Вступ

Останніми десятиріччями осмислення нових даних щодо патогенезу захворювання, одержаних на міждисциплінарному науковому рівні, дає підстави вважати, що бронхіальна астма (БА) – це захворювання, яке об'єднується не єдиною сутністю, а представляє собою комплексну гетерогенну групу, що складається з багатьох фенотипів, які характеризуються притаманною клінічною картиною, етіологією та патогенезом, а також ефективністю лікування [4, 8, 9, 11, 14]. Значну цікавість у практичних лікарів та дослідників привертає до себе такий фенотип захворювання, як бронхіальна астма фізичної напруги (БАФН). Актуальність проблеми зумовлена необхідністю підвищення толерантності хворого до фізичного навантаження. Наявність фізичної дезадаптації хворого на бронхіальну астму – один з основних психоемоційних стресових факторів, що знижують якість життя пацієнтів. Особливої актуальності ця проблема набуває у дітей, адже саме для них характерним є рухливий спосіб життя [5, 13]. Рекомендації, що враховують різні фенотипи астми, дозволяють оптимізувати тактику лікування та прогноз захворювання.

Мета дослідження

Оцінити ефективність полегшувальної терапії у дітей шкільного віку, хворих на бронхіальну астму фізичної напруги.

Матеріали і методи

Для оцінки результатів лікування хворих на БАФН було сформовано дві клінічних групи спостереження. До першої клінічної групи увійшло 68 хворих на БАФН, групу порівняння сформували 98 їх однолітків, в яких симптоми захворювання не провокуються фізичним навантаженням (II група спостереження). За основними клінічними характерис-

тиками групи порівняння були зіставлювані. Так, середній вік пацієнтів I клінічної групи склав $11,9 \pm 0,4$ року, хлопчиків серед них було $60,3 \pm 5,9\%$, а мешканців міста – $45,6 \pm 6,1\%$. В групі порівняння наведені показники склали відповідно – $11,5 \pm 0,3$ ($p > 0,05$); $68,4 \pm 4,7\%$ ($p > 0,05$); $45,9 \pm 5,0\%$ ($p > 0,05$). Всі діти комплексно обстежувались у пульмо-алергологічному відділенні ОДКЛ м. Чернівці. Лікування хворих на БА визначалося згідно з затвердженим МОЗ України (№ 767 від 27.12.2005 р.) протоколом діагностики та лікування бронхіальної астми у дітей [6] та з урахуванням рекомендацій GINA, версії 2008-2010 року [10] та Рекомендацій з діагностики та лікування БА у дітей – PRACTALL [2].

При надходженні хворих до стаціонару тяжкість бронхообструктивного синдрому (БОС) під час періоду загострення захворювання оцінювали за бальною шкалою [1]. Зростання оцінки за бальною шкалою відображало посилення проявів БОС.

Тип ацетилювання визначали за методом Пребстинг та Гаврилова у модифікації Тимофєєвої (1971) за допомогою фотоелектроколориметра [7] Конденсат видихуваного повітря (КВП) отримували у позанападному періоді за допомогою спроектованого та модифікованого, виходячи з рекомендацій [12], конденсора. Вміст метаболітів монооксиду нітрогена в КВП визначали за Ємченко Н.Л. [3]. Виявлення делецій у генах GSTT1 та GSTM1 здійснювали методом мультиплексної полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Як позитивний контроль успішності ПЛР використовували ампліфікацію фрагментів гена BRCA1. Аналіз результатів ПЛР проводили методом електрофорезу у 2% агарозному гелі (Маніатис и др., 1984). Для візуалізації фрагментів ДНК гель забарвлювали етидієм бромідом та фотографували в ультрафіолетовому світлі на установці GelDoc 2000 (BioRad, США). Для



визначення довжини отриманих фрагментів їх електрофоретичну рухливість порівнювали з рухливістю ДНК-маркера Gene Ruler DNA Leader Mix (Fermentas, Литва).

Статистична обробка одержаних результатів проводилася на персональному комп'ютері з використанням пакета прикладних програм "Statistika 5.0". Ефективність лікування оцінювали за зниженням абсолютного (ЗАР) та відносного ризиків (ЗВР) з урахуванням мінімальної кількості хворих, яких необхідно пролікувати для отримання одного позитивного результату (ЧХНП).

Результати досліджень

Метою терапії БА є досягнення та якомога більш тривале збереження контролю клінічних проявів хвороби. Для лікування БА у дітей використовують препарати, які можна поділити на 2 великі групи: засоби базисної (підтримуючої, протизапальної) терапії та симптоматичні. Препарати для полегшення симптомів БА приймають за необхідності: ці препарати діють швидко, усувають бронхоспазм та купірують його симптоми. До цієї групи відносять інгаляційні β -агоністи короткої дії, інгаляційні антихолінергічні засоби, теофіліни короткої дії та, за потреби, ГКС.

При оцінці тяжкості нападу (в балах) встановлено, що вона суттєво не відрізнялась в перші дні загострення БА у дітей клінічних груп. Водночас установлено, що починаючи з 3-го дня лікування тяжкості бронхообструкції у хворих з БАФН відносно групи порівняння була дещо виразнішою. Встановлено, що відносний ризик збереження тяжкості бронхообструкції (більше 18 балів на 3-ій день лікування та більше 7 балів на 7-ий день лікування) хворих на БАФН відносно групи контролю склав 1,6 (95%ДІ:0,4-7,0) та 1,4 (95%ДІ:0,5-4,2), пропорційність шансів 4,1 (95%ДІ:0,9-18,7) та 2,5 (95%ДІ:0,8-7,8) при абсолютному ризику 0,3 та 0,2 відповідно.

Встановлено, що препарати метилксантинів для перорального та внутрішньовенного прийому отримували близько половини хворих обох клінічних груп. Серед обстежених пацієнтів із фенотипом БАФН глюкокортикостероїди системної дії впродовж перших двох днів лікування отримували 66,2 \pm 5,7% хворих, а групі порівняння – (61,2 \pm 4,9%; $p > 0,05$) дітей. Враховуючи те, що більшість хворих на БА під час нападу потребують застосування різних комбінацій вищезазначених препаратів, нами було проаналізовано частоту їх застосування у хворих груп порівняння (табл.1).

Таблиця 1

Характер дезобструктивної терапії хворих груп порівняння в період нападу БА

Варіант дезобструктивної терапії	I група, частота призначення % n=68	II група, частота призначення % n=98	Pф
Інгаляційні β 2-агоністи*	38,2	39,3	>0,05
Інгаляційні β 2-агоністи* + метилксантини	11,8	15,3	>0,05
Інгаляційні β 2-агоністи* + системні ГКС	10,3	10,8	>0,05
Інгаляційні β 2-агоністи* + системні ГКС + метилксантини	39,7	34,6	>0,05

Примітка. * – інгаляційні β 2-агоністи короткої дії (сальбутамол)

На підставі отриманих даних можна стверджувати, що діти з БАФН під час загострення захворювання дещо частіше потребували комбінованого застосування усіх трьох груп дезобструктивних лікарських засобів, ніж пацієнти групи порівняння. Так, ЗАР використання цієї комбінації препаратів у хворих другої клінічної групи в порівнянні з дітьми з БАФН склало 5,1%, ЗВР – 12,8% при ЧХНП – 19,6 хворих.

Для оцінки активності запалення в бронхах як його неінвазивний маркер використовувався вміст монооксиду нітрогену в КВП. Встановлено, що впродовж I – III днів стаціонарного лікування у дітей із БАФН та виразним запаленням бронхів (вміст ММОН у КВП більше 40 мкмоль/л) бронхообструкція була дещо тяжчою, ніж у школярів із помірною інтенсивністю запалення (вміст ММОН у КВП менше 40 мкмоль/л) (рис. 1).

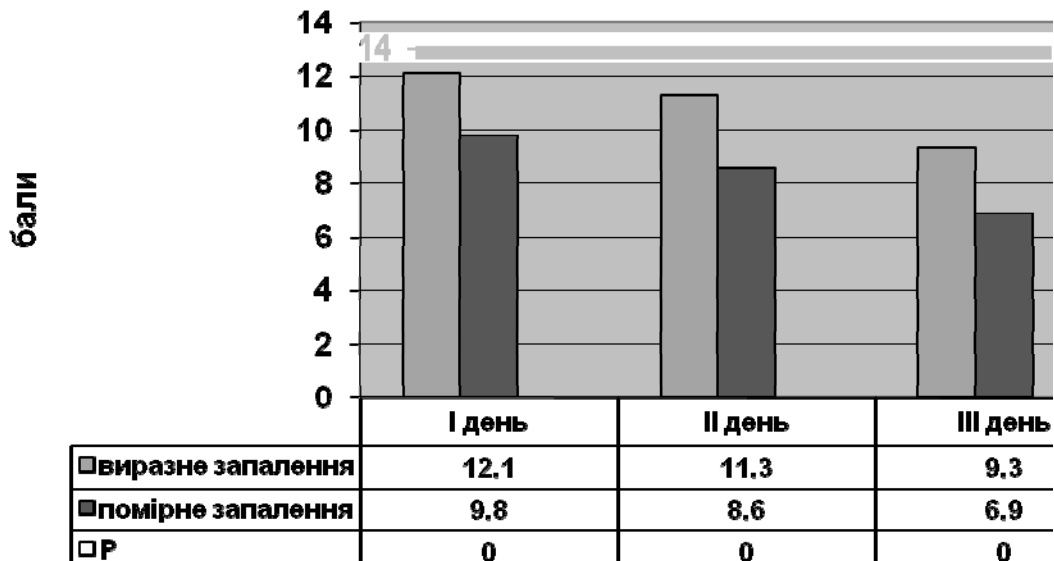


Рис. 1. Тяжкість нападу в дітей із БАФН та різною інтенсивністю запалення бронхів

Крім того відзначено, що в дітей із виразним запаленням бронхів частіше виникала потреба у застосуванні системних ГКС (81,3%), ніж у хворих із помірною інтенсивністю запального процесу (65,9%, $P < 0,05$). Водночас, інфузійна терапія з еуфіліном дещо частіше застосовувалась у дітей з помірною інтенсивністю запального процесу (50,0%), ніж у їх однолітків із виразним запаленням бронхів (40,0%; $p > 0,05$).

Було також вивчено ефективність полегшувальної симптоматичної терапії у хворих з БАФН залежно від швидкості ацетилювання, яка є генетично успадкованим маркером обмінних процесів в організмі людини. Відзначено, що частка хворих на БАФН із повільним типом ацетилювання, які отримували інфузійну терапію з еуфіліном, виявилась вірогідно вищою ($77,8 \pm 9,7\%$), ніж серед «швидких» – ацетиляторів $47,6 \pm 10,8$ ($P < 0,05$) випадків. ГКС системної дії у пацієнтів із повільним типом ацетилювання також використовувались частіше ($77,8 \pm 9,7\%$), ніж у хворих із швидким типом ацетиляторних механізмів – $61,9 \pm 10,5\%$ ($P > 0,05$). При цьому ЗАР використання цих препаратів у хворих зі швидким відносно «повільних» ацетиляторів склав 30,2% та 15,9%, ЗВР – 38,8% та 20,4 при ЧХНП – 3,3 та 6,2 хворих відповідно.

Було проведено також аналіз асоціації делеційних поліморфізмів генів глутатіон-S-трансфераз GSTT1 та GSTM1 з особливостями дезобструктивної терапії у дітей з БАФН. Встановлено, що у хворих, в яких мав місце делеційний поліморфізм вказаних генів, системні ГКС застосовувались 65,3%, а еуфілін

в/в в 53,3% випадків ($P > 0,05$) відповідно. Водночас, у пацієнтів із відсутністю поліморфізму генів системи детоксикації ксенобіотиків вказані препарати для дезобструктивної терапії використовувались дещо частіше – 73,3% ($P > 0,05$) та 73,3% ($P > 0,05$) відповідно. Так, ЗАР використання цих лікарських засобів у хворих із поліморфізмом вказаних генів по відношенню до дітей з генотипом T1+M1+ відповідно склав 10,0% та 20,0%, ЗВР – 13,6% та 27,3% при ЧХНП – 10 та 5 хворих.

Таким чином, отримані дані дають підстави стверджувати, що стандартна полегшуюча терапія бронхіальної астми у дітей шкільного віку загалом виявилась достатньо ефективною при БАФН та в групі порівняння. Водночас, у хворих із БАФН по відношенню до хворих групи порівняння для купірування загострення в комплексі дезобструктивної терапії частіше виникала потреба в використанні системних глюкокортикостероїдів та метилксантинових препаратів. Також у цих хворих визначався ризик збереження більш виразної бронхообструкції бронхів на 3-ій та 7-ий день лікування. При цьому більш активна дезобструктивна терапія необхідна була хворим із фенотипом БАФН за наявності в них повільного ацетилювання та генотипу T1+M1+ генів другої фази детоксикації глутатіон-S-трансфераз, а також вмісту монооксиду нітрогену в КВП більше 40 мкмоль/л.

Висновки

1. Регламентована полегшуюча терапія бронхіальної астми у дітей шкільного віку була ефективною при БАФН та в групі порівняння.



2. Впродовж перших трьох днів стаціонарного лікування у дітей з БАФН та виразним запаленням бронхів (вміст ММОН у конденсаті видихуваного повітря більше 40 мкмоль/л) бронхообструкція була дещо тяжчою, ніж у школярів із помірною інтенсивністю запалення дихальних шляхів.

3. ЗАР використання системних глюкокортикостероїдів та еуфіліну у хворих на БАФН із швидким типом ацетилювання відносно «по-

вільних» ацетиляторів склала 30,2% та 15,9%, ЗВР – 38,8% та 20,4% при ЧХНП – 3,3 та 6,2 хворого відповідно.

4. ЗАР використання системних глюкокортикостероїдів та еуфіліну у хворих на БАФН з делеціями в генах GSTT1, GSTM1 відносно дітей із генотипом GSTT1+, GSTM1+ відповідно склав 10,0% та 20,0%; ЗВР – 13,6% та 27,3% при ЧХНП – 10 та 5 хворих.

Резюме. З метою оцінки ефективності полегшувальної терапії у дітей шкільного віку, хворих на бронхіальну астму фізичної напруги (БАФН), сформовано дві клінічні групи спостереження. До першої клінічної групи увійшло 68 хворих на БАФН, групу порівняння сформували 98 їх однолітків, в яких симптоми захворювання не провокуються фізичним навантаженням. Показано, що впродовж перших трьох днів стаціонарного лікування у дітей з БАФН та виразним запаленням бронхів бронхообструкція була дещо тяжчою, ніж у школярів із помірною інтенсивністю запалення дихальних шляхів. Зниження абсолютного ризику використання системних глюкокортикостероїдів та еуфіліну у хворих на БАФН та швидким типом ацетилювання відносно «повільних» ацетиляторів склала 30,2% та 15,9%, зниження відносного ризику – 38,8% та 20,4% при числі хворих, яких необхідно пролікувати для отримання позитивного результату – 3,3 та 6,2 хворих відповідно. Зниження абсолютного ризику використання цих препаратів у хворих на БАФН з делеціями в генах GSTT1, GSTM1 відносно дітей з генотипом GSTT1+, GSTM1+ склало 10,0% та 20,0% відповідно; зниження відносного ризику – 13,6% та 27,3% при числі хворих, яких необхідно пролікувати, – 10 та 5 хворих.

Ключові слова: бронхіальна астма, фізична напруга, ефективність лікування

Treatment effectiveness of exercise-induced bronchial asthma attack in school-age children due to genetic markers

Ivanova L. A.

Summary. In order to evaluate the treatment effectiveness of relieving therapy of exercise-induced bronchial asthma in school-age children, two clinical study groups were formed. 68 patients with exercise-induced bronchial asthma were included into the first, the second, control group, was formed by 98 their age mates in whom the symptoms of the disease were not provoked by physical exercises. It was shown that during the first three days of in-patient treatment the bronchial obstruction was somewhat more severe in children with exercise-induced BA and a prominent bronchial inflammation than in schoolchildren with moderate intensiveness of respiratory ways inflammation. The decrease of absolute risk of using the systemic glucocorticosteroids and aminophylline in patients with exercise-induced BA and hyperacetylation relative to “slow” acetylators comprises 30.2% and 15.9%, the decrease of relative risk – 38.8% and 20.4% and the number of patients who were to be treated to gain the positive result – 3.3 and 6.2 correspondingly. The decrease of absolute risk of using these medications in patients with exercise-induced BA with deletions in genes GSTT1, GSTM1 relative to children with genotype GSTT1+, GSTM1+ comprised 10.0% and 20.0% correspondingly; the decrease of the relative risk – 13,6% and 27,3% with the number of patients to be treated – 10 and 5 persons.

Key words: bronchial asthma, physical exercise, treatment effectiveness.

ЛІТЕРАТУРА

1. Диагностика и лечение острых пневмоний и ОРВИ, осложненных БОС у детей раннего возраста [Текст] / Л. А. Безруков, Ю. Н. Нечитайло, С. А. Черевко [и др.] / под ред. А.Ф. Мозолевого. – Черновцы, 1989. – 23 с.
2. Геппе, Н. А. Новые международные рекомендации по бронхиальной астме у детей PRACTALL [Текст] / Н. А. Геппе, В. А. Ревякина // Пульмонология и аллергология. – 2008. – №1. – С. 60-67.



3. Емченко, Н. Л. Универсальный метод определения нитратов в биосредах организма [Текст] / Н. Л. Емченко, О. И. Цыганенко, Т. В. Ковалевская // Клиническая и лабораторная диагностика. – 1994. – № 6. – С. 19-20.
4. Бабаджан, В. Д. Імуно-патогенетичні та діагностичні аспекти запальних фенотипів бронхіальної астми / В. Д. Бабаджан, Л. В. Кузнєцова, Г. І. Назаренко [та ін.] // Імунологія та алергологія: наука і практика. – 2011. – № 3. – С. 51-60.
5. Новик, Г. А. Бронхиальная астма физического напряжения и методы её лечения [Текст] / Г. А. Новик // Лечащий врач. – 2012. – № 6. – С. 8-12.
6. 1Протокол діагностики та лікування бронхіальної астми в дітей: Наказ МОЗ України №767 від 27.12.2005 р.
7. Прунчак, С. І. Особливості лікування нападного періоду тяжкої форми бронхіальної астми в дітей шкільного віку залежно від типу ацетилювання [Текст] / С. І. Прунчак // Буковинський медичний вісник. – 2006. – Т. 10, № 1. – С. 61-64.
8. Уманец, Т. Р. Фенотипи формування бронхіальної астми у дітей дошкільного віку [Текст] / Т. Р. Уманец // Астма та алергія. – 2012. – № 1. – С. 18-22.
9. Чикина, С. Ю. Новый взгляд на фенотипы бронхиальной астмы [Текст] / С. Ю. Чикина // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2012. – № 2. – С. 2-6.
10. Global initiative for asthma [Text] // Pocket guide for asthma management and prevention. – 2009. – 30 p.
11. Fashy, J. V. Identifying Clinical Phenotypes of asthma [Text] / J. V. Fashy // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2010. – Vol. 181. – P. 296-297.
12. Horvath, I. Exhaled breath condensate: methodological recommendations and unresolved questions [Text] / I. Horvath, J. Hunt, P. J. Barnes // Eur. Respir. J. – 2005. – Vol. 26. – P. 523-548.
13. Parsons, G. P. Exercise induced asthma [Text] / G. P. Parsons // Curr. Opin. Pulm. Med. – 2009. – Vol. 15, №. 1. – P. 25-28.
14. Wenzel, S. E. Asthma phenotypes: the evolution to molecular approach [Text] / S. E. Wenzel // Nat. Med. – 2012. – Vol. 18, №. 5. – P. 716-725.