

УДК 616.248-071-053.2

КЛІНІЧНО-ПАРАКЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ БАЗИСНОЇ ТЕРАПІЇ ТЯЖКОЇ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ В ДІТЕЙ ЗАЛЕЖНО ВІД ТИПУ АЦЕТИЛЮВАННЯ

Сажин С.І.

Буковинський державний медичний університет

У статті наведені результати клінічно-параклінічної ефективності профілактичної терапії дітей, хворих на тяжку бронхіальну астму. Обстежено 53 дитини віком 6–18 років. Встановлено, що незалежно від типу ацетиляторних процесів, адекватний обсяг базисного лікування дозволяє вдвічі зменшити частоту неконтрольованого перебігу тяжкої бронхіальної астми. Водночас гіперсприйнятливість дихальних шляхів за показником лабільності бронхів істотно не змінилася в групах порівняння.

Ключові слова: бронхіальна астма, діти, базисна терапія, тип ацетилювання, фенотип, контроль.

Вступ. Бронхіальна астма (БА) є однією з найбільш поширених хронічних алергічних хвороб у дитячій популяції [9, 11]. Розглядаючи астму як гетерогенне, мультифакторіальне захворювання, дослідники схиляються до індивідуалізованого підходу у виборі базисної терапії пацієнтів із урахуванням окремих фенотипів БА [2, 8]. Одним із таких фенотипів, попри невеличку частоту в загальній структурі БА, є фенотип тяжкої БА, адже більша частина загальних витрат на лікування цієї хвороби припадає на пацієнтів, які страждають на тяжку її форму. Такі пацієнти становлять групу ризику за несприятливими наслідками, інвалідизацією, нестабільним перебігом захворювання.

Окрім ізольованого фенотипу тяжкої БА, в багатьох пацієнтів відбувається нашарування кількох форм хвороби, що повсякчас дозволяє

припустити наявність індивідуальних суб- та епіфенотипів. Досягнення контролю у таких пацієнтів є доволі проблематичним.

Виходячи з наведеного, доцільним вважали визначити та проаналізувати в динаміці базисного лікування клінічно-параклінічні показники тяжкої БА у дітей за різних ацетиляторних механізмів.

Мета дослідження. Обґрунтувати та оцінити ефективність профілактичної терапії у дітей, хворих на тяжку форму бронхіальної астми, залежно від типу ацетилювання для покращання індивідуалізованого підходу до тактики протизапального лікування.

Матеріал і методи. На базі пульмоалергологічного відділення комунальної медичної установи «Обласна дитяча клінічна лікарня» (м. Чернівці) обстежено 53 дитини шкільного віку, хворих на тяжку бронхіальну астму.

Залежно від типу ацетилювання пацієнтів із фенотипом тяжкої БА згруповано у дві групи спостереження. До першої (I) групи увійшло 25 пацієнтів з повільним типом ацетилювання, другу (II) клінічну групу сформували 28 школярів зі швидким характером ацетиляторних процесів.

Загальноклінічна характеристика пацієнтів клінічних груп наведена у таблиці.

Відсутність вірогідних відмінностей за основними клінічними ознаками свідчить про коректно сформовані клінічні групи порівняння.

Рівень контролю над симптомами БА в групах спостереження визначали за допомогою опитувальника – Asthma Control Test (АСТ-тест). АСТ-тест містить 7 запитань (на 3 з яких відповідали батьки) для дітей до 11 років та 5 питань для пацієнтів від 12 років. Відповідь на кожне питання оцінювалась від 1 до 5 балів. Загальна сума балів, що перевищувала 20, – свідчила про повний контроль, від 16 до 19 балів – про частковий контроль, 15 і менше балів – про відсутність контролю над захворюванням [7]. Отже, втрата контролю в динаміці ідентифікувалася за зменшенням суми балів АСТ-тесту, а покращання контролю над БА, навпаки, – за збільшенням суми балів тесту під час повторного візиту через три місяці.

Спірометричне дослідження передбачало динамічне вивчення вихідних показників функції зовнішнього дихання, неспецифічної гіперсприйнятливості дихальних шляхів до непрямих (дозоване фізичне навантаження) бронхопровокаційних агентів. Абсолютні показники порівнювали з номограмою, запропонованою Knudson, яка включає наступні параметри: стать, вік, вагу, зріст [4].

Для спірографічних обстежень використовували портативний калібрований спірограф Microlab фірми Micro Medical (Англія, серійний № 445501). Визначали реакцію бронхів при проведенні проби з дозованим фізичним навантаженням (біг протягом 5 хвилин), для відносної стандартизації якої використовували відповідний протокол [10], з наступною інгаляцією салбутамолу. Виразували індекс бронхоспазму (ІБС), індекс бронходилатації (ІБД) та показник лабільності бронхів (ПЛБ) [5].

Тип ацетилювання визначали за методом В.М. Пребстинг – М.І. Гаврилова у модифікації А.М. Тимофеевої (1971) за допомогою фотоелектроколориметра. Як тест-препарат використовували сульфадимезин у дозі 10 мг/кг перорально, після чого проводили забір сечі протягом доби. Вихід ацетилюваного сульфадимезину обчислювали за різницею між загальною та вільною фракціями, що виражали в відсотках. Вміст у сечі хворих ацетилюваного сульфадимезину менше 75% оцінювали як повільний тип ацетилювання, а більше 75% – як швидкий тип [3].

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 [1].

Оцінку ризику реалізації події в групах спостереження визначали за атрибутивним (АР), відносним ризиками (ВР), співвідношенням шансів (СШ) [6] з обчисленням 95% довірчого інтервалу (ДІ).

Результати дослідження та їх обговорення. Згідно клінічно-анамнестичної оцінки рівня контролю у дітей із фенотипом тяжкої БА встановлено, що середній результат опитувальника АСТ-тесту у пацієнтів I клінічної групи становив $14,9 \pm 3,6$ бала, натомість у школярів із швидким типом ацетилювання та тяжкою БА цей показник сягав $16,9 \pm 3,0$ бала ($P > 0,05$).

Частота контрольованої, частково контрольованої та неконтрольованої БА залежно від характеру ацетиляторних процесів організму під час первинного обстеження представлена на рис. 1.



Рис. 1. Контроль над симптомами БА у дітей груп спостереження під час первинного звернення

Примітка. * – достовірність різниці показників у дітей I та II клінічних груп при $p_0 < 0,05$

Таким чином, у дітей із фенотипом тяжкої БА за повільного типу ацетилювання частота неконтрольованої БА є вірогідно вищою, ніж у пацієнтів з аналогічним фенотипом і повільними ацетиляторними процесами. Натомість, частково контрольована форма захворювання вірогідно частіше трапляється серед пацієнтів II клінічної групи. Незважаючи на прийом профілактичної терапії, досягнення контролю в дітей із тяжкою БА є доволі проблемним та додатково свідчить про існування окремого фенотипу хвороби, який передбачає проведення комплексних заходів із метою досягнення та втримання контролю. Це, зокрема, підбір оптимальної дози базисних препаратів, санітарно-освітні заходи з батьками та пацієнтами, спрямовані на підвищення прихильності до тривалої протизапальної терапії.

Таблиця

Загальна клінічна характеристика груп порівняння (M±m)

| Клінічні групи | Кількість дітей | Хлопчики | Міські мешканці | Тривалість хвороби | Середній вік |
|-------------------|-----------------|----------|-----------------|--------------------|--------------|
| | | % | | | |
| Перша група | 25 | 56,0±9,9 | 40,0±9,8 | 7,5±0,7 | 13,1±0,6 |
| Друга група | 28 | 71,4±8,5 | 42,9±9,3 | 6,8±0,6 | 12,3±0,6 |
| P _{t, φ} | | >0,05 | | | |

Під час первинного обстеження проведена оцінка призначення базисних препаратів та, за потребою, здійснена корекція доз протизапальних препаратів. Із батьками та дітьми проведені додаткові бесіди щодо безпечності інгаляційних глюкокортикостероїдів, правил та методів доставки препаратів у дихальні шляхи за тематикою „Астма-школи».

Результати анкетування за АСТ-тестом через три місяці на тлі прийому адекватних тяжкості доз профілактичних препаратів наведені на рис. 2.

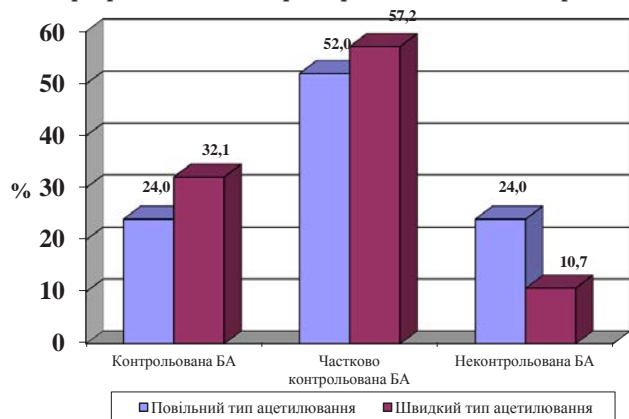


Рис. 2. Контроль над симптомами БА у дітей груп спостереження під час повторного візиту

Згідно повторного клінічно-анамнестичного аналізу рівня контролю, спостерігається вірогідне зменшення кількості пацієнтів із неконтрольованою БА в I клінічній групі з $52,0 \pm 9,4\%$ до $24,0 \pm 7,6\%$, $P_0 < 0,05$. Незважаючи на це, АР неконтрольованого варіанту БА в пацієнтів з повільним механізмом ацетиляторних процесів становив $13,3\%$, ВР – 2,2 (95% ДІ 1,3-4,0) при співвідношенні шансів – 2,6 (95% ДІ 0,6-11,9). Можливо, відсутність контролю над БА у пацієнтів обох клінічних груп пояснюється, так званою, рефрактерним до ІГКС фенотипом тяжкої БА. Повний контроль над симптомами хвороби вдалося досягнути практично у кожного четвертого пацієнта із повільним типом ацетилювання та кожної третьої дитини з тяжкою БА та швидкими ацетиляторними процесами. Натомість, у більшій частині пацієнтів обох груп відзначалася частково контрольована БА, що, ймовірно, підтверджує тезу про більш тривале призначення базисних препаратів та ретельний, зважений підхід до деескалації обсягу профілактичної терапії дітям із фенотипом тяжкої БА.

Окрім клінічно-анамнестичних показників визначали гіперсприйнятливості дихальних шляхів (ГСДШ) як один із ключових феноменів бронхіальної астми.

Середні рівні спірометричних показників у дітей I та II клінічних груп під час вихідного обстеження наведені на рис. 3.

У пацієнтів із повільним типом ацетилювання та фенотипом тяжкої БА індекси гіперсприйнятливості вищі порівняно зі школярами II клінічної групи, проте відмінності не вірогідні ($P > 0,05$). Атрибутивний ризик наявності ІБС вище 15% у дітей із повільним типом ацетилювання порівняно з пацієнтами II клінічної групи становив $16,3\%$, ВР – 1,5 (95% ДІ 0,8-2,6) при співвідношенні шансів – 2,0 (95% ДІ 0,6-5,9). Натомість,

частота наявності ІБД вище за 15% траплялася більше серед дітей із фенотипом тяжкої БА та швидкими ацетиляторними процесами: АР визначався на рівні $25,6\%$, ВР – 1,9 (95% ДІ 1,2-3,2), співвідношення шансів – 3,0 (95% ДІ 0,9-9,3).

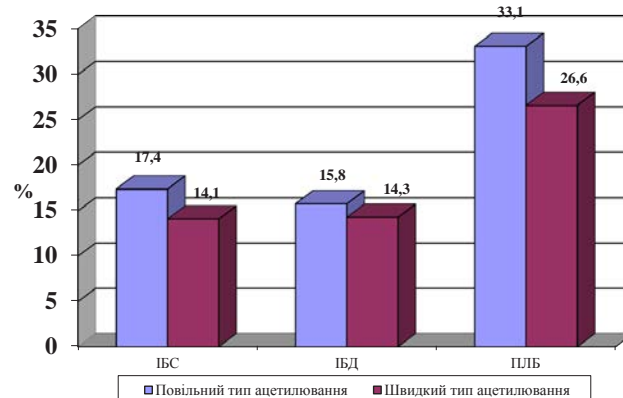


Рис. 3. Індекси гіперсприйнятливості бронхів до непрямих провокаційних чинників у пацієнтів при первинному візиті

Результати повторного спірографічного дослідження, що проведене через три місяці на тлі оптимального для важкого фенотипу БА профілактичного лікування наведені на рис. 4.

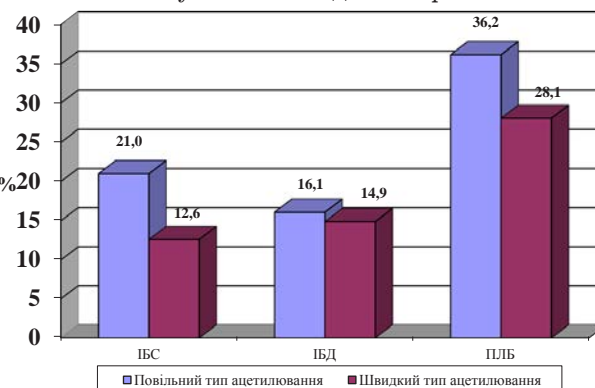


Рис. 4. Індекси гіперсприйнятливості бронхів до непрямих провокаційних чинників у пацієнтів при повторному візиті

Примітка. * – достовірність різниці показників у дітей I та II клінічних груп при $p < 0,05$

Таким чином, і при повторному обстеженні показники ГСДШ у дітей I клінічної групи залишалися вищими порівняно з пацієнтами, що хворіють на тяжку бронхіальну астму та мають швидкі ацетиляторні компоненти, проте відмінності не набули вірогідних значень. Простежувалася тенденція до повторного високого показника лабільності бронхів у дітей з повільним типом ацетилювання за рахунок ІБС та у пацієнтів II клінічної групи – за рахунок ІБД. АР наявності ІБС вище 15% у дітей із повільним типом ацетилювання на тлі адекватного базисного лікування становив $7,0\%$, ВР – 1,3 (95% ДІ 0,7-2,3) при співвідношенні шансів – 1,4 (95% ДІ 0,4-4,7). АР $ІБД \geq 15\%$ серед дітей із фенотипом тяжкої БА та швидкими ацетиляторними процесами дорівнював $8,6\%$, ВР – 1,4 (95% ДІ 0,8-2,4), співвідношення шансів – 1,6 (95% ДІ 0,4-5,7).

Висновки і пропозиції. За результатами клінічно-анамнестичного обстеження, адекватний

обсяг протизапальної терапії впродовж трьох місяців дозволяє вдвічі зменшити частоту неконтрольованої форми фенотипу тяжкої бронхіальної астми: з 52,0% до 24,0% у пацієнтів із повільним типом ацетилювання та з 21,4% до 10,7% серед дітей зі швидкими ацетиляторними процесами. Гіперсприйнятливість дихальних шляхів за по-

казником лабільності бронхів у групах спостереження через три місяці актуального базисного лікування істотно не змінилася. На формування показника лабільності бронхів у дітей із повільним типом ацетилювання більше впливав індекс бронхоспазму, натомість, у пацієнтів II клінічної групи – індекс дилатації дихальних шляхів.

Список літератури:

1. Гублер Е. В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов / Е. В. Гублер – Ленинград: Медицина, 1978. – 296 с.
2. Наказ МОЗ України № 868 від 08.10.2013 р. «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги. Бронхіальна астма». – 2013. – Режим доступу – http://moz.gov.ua/ua/portal/dn_20131008_0868.html
3. Першин Г. Н. Методы экспериментальной химиотерапии / Г. Н. Першин. – М.: Медицина, 1971. – С. 454-457.
4. Сахно Ю.Ф. Исследование вентиляционной функции легких: учебно-методическое пособие / Ю.Ф. Сахно, Д.В. Дроздов, С.С. Ярцев // М.: 2005. – 84 с.
5. Сидельников В. М. Практическая аллергология детского возраста / В. М. Сидельников, Л. А. Безруков, В. Г. Мигаль – К.: Здоров'я, 1985. – С. 22-23.
6. Флетчер Р. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины / Р. Флетчер, С. Флетчер, Э. Вагнер; пер. с англ. С. Е. Бащинского [3-е изд.]. – М.: Медиа Сфера, 2004. – 352 с.
7. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control / E. F. Juniper, P. M. O'Byrne, G. H. Guyatt [et al.] // Eur. Respir. J. – 1999. – Vol. 14 (4). – P. 902-907.
8. Global strategy for asthma management and prevention (GINA 2015 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report_2015_May19.pdf
9. NAEP (2007) National Asthma Education and Prevention Program: Expert panel report III. Guidelines for the diagnosis and management of asthma [Електронний ресурс] / M. D. Bethesda: National Heart, Lung, and Blood Institute. – Date last updated: October 2007. – Режим доступу – www.nhlbi.nih.gov
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 Urban Environment and Childhood Asthma (URECA) birth cohort study: design, methods, and study population / J. E. Gern, C. M. Visness, P. J. Gergen [et al.] // BMC Pulmon. Med. – 2009. – Режим доступу – <http://www.biomedcentral.com/1471-2466/9/17>

Сажин С.И.

Буковинский государственный медицинский университет

КЛИНИКО-ПАРАКЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ ТЯЖЕЛОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ ЗАВИСИМО ОТ ТИПА АЦЕТИЛИРОВАНИЯ

Аннотация

В статье приведены результаты клинико-параclinical эффективности профилактической терапии детей, больных тяжелой бронхиальной астмой. Обследовано 53 ребенка в возрасте 6-18 лет. Установлено, что независимо от типа ацетиляторных процессов, адекватный объем базисного лечения позволяет вдвое уменьшить частоту неконтролируемого течения тяжелой бронхиальной астмы. В то же время, гипервосприимчивость дыхательных путей по показателю лабільности бронхов существенно не изменилась в группах сравнения.

Ключевые слова: бронхиальная астма, дети, базисная терапия, тип ацетилювання фенотип, контроль.

Sazhyn S.I.

Bukovinian State Medical University

THE CLINICO-ANAMNESTIC EFFICACY OF BASIC THERAPY OF THE SEVERE BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN DEPEND FROM THE TYPE OF ACETILATION

Summary

The results of the clinical-paraclinical efficacy of preventive therapy in children with severe bronchial asthma have been presented. We examined 53 children aged 6-18 years. It has been found that independently of the types of acetylators process an adequate volume of basic treatment permit reduce in twice frequently of uncontrolled severe asthma. At once the hyperresponsiveness of respiratory tract for the index of bronchial liability significantly hadn't change in comparisons groups.

Keywords: bronchial asthma, children, basic therapy, type of acetylation, phenotype, control.