

УДК: 616.248-053.2-08

DOI: 10.15587/2519-4798.2018.132665

ЕФЕКТИВНІСТЬ БАЗИСНОГО ЛІКУВАННЯ ФЕНОТИПІВ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ У ДІТЕЙ ЗАЛЕЖНО ВІД ЧАСУ ДЕБЮТУ ЗАХВОРЮВАННЯ

© Л. А. Іванова, М. Н. Гарас, І. Є. Томка, А. В. Скуляк, Т. В. Донська

Метою роботи було підвищити ефективність лікування бронхіальної астми шляхом аналізу рівня контролю, динаміки інфламометричних та спірометричних показників у дітей з фенотипами раннього та пізнього початку захворювання.

Матеріали та методи. На базі пульмонологічного відділення КМУ «Обласна дитяча клінічна лікарня» (м. Чернівці) обстежено 97 школярів з фенотипом бронхіальної астми пізнього початку та 59 дітей шкільного віку з фенотипом астми раннього початку. Усі діти отримували еквівалентний тяжкості та контролю об'єм протизапального лікування, що визначається чинними стандартами надання медичної допомоги. Визначення ефективності базисної терапії проводили з використанням АСТ – тесту. Інфламометрію у дихальних шляхах проводили шляхом визначення рівня монооксиду нітрогену, визначеного в експіраторному конденсаті отримували за методикою Ємченко Н. Л. Лабільність бронхів визначали згідно рекомендацій шляхом оцінки їх реакції на дозоване фізичне навантаження та інгаляцію β_2 -агоніста короткої дії. Гіперсприйнятливості дихальних шляхів оцінювали за результатами бронхопровокаційної проби з гістаміном шляхом визначення гіперчутливості бронхів до подразника з обчисленням показників порогової концентрації та дози.

Результати. Дітям, які хворіють на бронхіальну астму пізнього початку, притаманно повільніше досягнення контролю на тлі базисного протирецидивного лікування. У дітей з фенотипом астми раннього початку клінічні прояви контролю захворювання частіше супроводжувались ознаками зменшення активності запалення бронхів, ніж у пацієнтів з фенотипом захворювання пізнього початку, що відображається на отриманих результатах контролю астми. Базисна терапія суттєво не вплинула на виразність неспецифічної гіперреактивності бронхів до прямих та непрямих провокувальних стимулів.

Висновки. Гірші показники досягнення контролю у школярів з фенотипом бронхіальної астми пізнього початку пов'язані, здебільшого, з виразним запаленням та гіперсприйнятливостю бронхів. У дітей шкільного віку з фенотипом бронхіальної астми пізнього початку базисну протизапальну терапію обґрунтовано проводити за деескалаційним принципом з урахуванням досягнення контролю

Ключові слова: бронхіальна астма, фенотип пізнього початку, діти, лікування, запалення бронхів, гіперсприйнятливості дихальних шляхів

1. Вступ

Бронхіальна астма (БА) розглядається наразі як гетерогенний синдром, що охоплює численні фенотипи відповідно до ступеня тяжкості, ступеня обмеження повітряного потоку, рівнем контролю над астмою, частотою загострень, характером запалення дихальних шляхів (еозинофільним або неоеозинофільним) та віком початку астми. БА, що розвивається вперше у дітей в старшому віці являє собою особливу важко досліджувану фенотип захворювання, якому притаманні відмінний патогенез та фенотипічні характеристики у порівнянні з фенотипом астми раннього початку [1, 2]. Зокрема, для БА пізнього початку притаманна виразніша еозинофілія периферійної крові та ремоделювання бронхів, водночас для астми раннього початку частіше пов'язана з атопією [3].

2. Обґрунтування дослідження

Наразі дискусійним залишається судження щодо персистування візинг-фенотипів раннього дитинства у підлітковому віці у вигляді БА як розтягнутим в часі патологічним процесом чи БА пізнього початку є окремим фенотипом, який відрізняється за своєю сутністю від фонових станів у ранньому

віці [4]. Основними предикторами персистувального перебігу лізинг-фенотипів раннього віку у підлітків зазвичай вважаються порушення вентиляційної функції бронхів та їх гіперсприйнятливості, спадкова схильність до атопії та її проявів у дитини, тяжкість і частота епізодів бронхіальної обструкції, а також експозиція агравуючих чинників навколишнього середовища, – повторні респіраторні інфекції, тютюновий дим, харчові та аероалергени, характер вигодовування та інші стимули, що здатні модифікувати генетичну схильність до розвитку бронхіальної астми [5]. Незважаючи на те, що фармакотерапія у пацієнтів з фенотипом БА пізнього початку астми відповідає міжнародним рекомендаціям, відсутні індивідуалізовані стратегії лікування даної когорти пацієнтів з урахуванням їх клінічних та патофізіологічних особливостей [6], зокрема, вказівок на тяжкий перебіг з інтенсифікацією використання інгаляційних глюкокортикостероїдів та пролонгованих адреноміметиків в якості препаратів базисної терапії [7].

3. Мета дослідження

Підвищити ефективність лікування БА шляхом аналізу рівня контролю, динаміки інфламато-

метричних та спірометричних показників у дітей з фенотипами раннього та пізнього початку захворювання.

4. Матеріали і методи

З метою оцінки ефективності лікування хворих на БА дітей з дотриманням принципів біоетики на базі пульмонологічного відділення КМУ «Обласна дитяча клінічна лікарня» м. Чернівці впродовж 2011–2013 рр. обстежено 156 дітей шкільного віку, з яких сформовано дві клінічних групи. До першої групи увійшло 97 школярів, у яких захворювання почалося у віці старше 6 років (БА пізнього початку, I клінічна група). Середній вік цих пацієнтів склав $12,2 \pm 0,3$ років, серед них було 59,8 % хлопчиків та 44,3 % мешканців міста. Другу групу сформували 59 школярів, захворювання у яких розпочалося у віці до 3-х років (БА раннього початку, II клінічна група). Серед обстежених пацієнтів у I та II клінічних групах частка хлопчиків склала 59,8 % та 72,9 % ($p > 0,05$), середній вік – $12,2 \pm 0,3$ років та $11,2 \pm 4,4$ ($p > 0,05$) років, а міських жителів серед них було 44,3 % та 47,5 % ($p > 0,05$) відповідно. Таким чином, за основними клінічними характеристиками групи були співставними.

Усі діти отримували еквівалентний тяжкості та контролю об'єм протизапального лікування, що визначається чинними стандартами надання медичної допомоги [8, 9]. Визначення ефективності базисної терапії проводили проспективно із інтервалом 3 місяці шляхом оцінки показників контролю над перебігом захворювання з використанням АСТ – тесту (Asthma Control Test) з оцінкою дитини власних денних та нічних симптомів астми, обмеження активності та самооцінки контролю. По мірі покращання контролю астми зростала сумарна кількість балів, а показником задовільного контролю вважали кількість балів 16 і більше [10].

Інфламометрію у дихальних шляхах проводили шляхом визначення рівня монооксиду нітрогену, визначеного за методикою Ємченко Н. Л. в експіраторному конденсаті отримували [11]. Лабільність бронхів визначали згідно рекомендацій [12] шляхом оцінки їх реакції на дозоване фізичне навантаження (ДФН) та інгаляцію β_2 -агоніста короткої дії (200 мкг сальбутамолу) з наступним обчисленням показника лабільності бронхів як суми його компонентів – індексів бронхоспазму (ІБС) та бронходилатації (ІБД). Позитивно вважали бронхомоторну пробу із сальбутамолом із значеннями ІБД більше, ніж на 12 % [13]. Гіперсприйнятливості дихальних шляхів оцінювали за результатами бронхопровокаційної проби з гістаміном шляхом визначення гіперчутливості бронхів до подразника з обчисленням показників порогової концентрації (ПК₂₀Г) та дози (ПД₂₀Г) [14], а також гіперреактивності дихальних шляхів, що відображали як дозозалежну криву (ДЗК) [15].

Для результатів, що відповідали нормальному розподілу, визначали середню арифметичну вибірки (M), величину стандартного відхилення (s) та

стандартної похибки (m), максимальні та мінімальні значення. При оцінці вірогідності різниці показників вираховували коефіцієнт Стьюдента (t). За вірогідну різницю приймали різницю при $p < 0,05$. Ефективність лікування оцінювали за зниженням абсолютно (ЗАР) та відносного ризиків (ЗВР) з урахуванням мінімальної кількості хворих, яких необхідно пролікувати для отримання одного позитивного результату (ЧХНП) [16].

5. Результати дослідження

Оскільки основною ціллю базисного лікування БА є досягнення та утримання контролю доцільним вважалось оцінити динаміку показників контролю захворювання за АСТ-тестом у хворих з фенотипами раннього та пізнього початку (табл. 1).

Таблиця 1

Оцінка контролю фенотипів бронхіальної астми раннього та пізнього початку у хворих за АСТ-тестом

Показники контролю	Оцінка контролю, бали		P
	I клінічна група	II клінічна група	
Обмеження активності	$3,8 \pm 0,3$	$3,6 \pm 0,3$	$> 0,05$
Денні симптоми	$3,6 \pm 0,3$	$3,4 \pm 0,4$	$> 0,05$
Нічні симптоми	$3,8 \pm 0,3$	$3,6 \pm 0,5$	$> 0,05$
Потреба в β_2 -агоністах	$3,5 \pm 0,3$	$3,0 \pm 0,5$	$> 0,05$
Самооцінка контролю	$3,1 \pm 0,3$	$3,4 \pm 0,3$	$> 0,05$
Сумарна оцінка	$17,8 \pm 1,1$	$17,0 \pm 1,9$	$> 0,05$

Незважаючи на тенденцію до покращання контролю захворювання у пацієнтів з БА пізнього початку за сумарним показником АСТ-тесту, частка пацієнтів I клінічної групи, що після проведеної базисної терапії досягли задовільного контролю БА склала 66,6 % пацієнтів, а в групі порівняння – 75 % ($p > 0,05$). Отже, на тлі проведеного курсу базисної інгаляційної терапії у дітей з БА раннього початку відносно групи порівняння ЗВР неконтрольованого перебігу захворювання склало 25,2 %, зниження абсолютного ризику – 8,4 % при числі хворих, яких необхідно пролікувати – 11,9 хворих.

Беручи до уваги те, що активність запалення бронхів, зниження якої є метою базисної терапії, можна віднести до об'єктивних критеріїв рівня контролю БА, доцільним вважали проаналізувати динаміку вмісту метаболітів монооксиду нітрогену в експіраторному конденсаті у дітей клінічних груп до та після базисного протизапального лікування (табл. 2).

Частка осіб із виразним запаленням бронхів (вміст метаболітів монооксиду нітрогену в експіраторному конденсаті більше 49 мкмоль/л) серед дітей I клінічної групи до та після базисної терапії інгаляційними глюкокортикостероїдами зменшилася (23,7 % та 18,1 % відповідно, $p > 0,05$), як і серед дітей

групи порівняння (30 % та 26,6 % відповідно, $p>0,05$). Виходячи з наведеного, у дітей з фенотипом пізнього початку по відношенню до хворих групи порівняння ЗВР сильного запалення бронхів під впливом проти-рецидивного лікування склала 32,0 %, ЗАР – 8,5 %, ЧХНП для досягнення одного позитивного результа-ту – 11,8 осіб.

Таблиця 2

Динаміка рівня метаболітів монооксиду нітрогена в експіраторному конденсаті під впливом базисної терапії у дітей клінічних груп

Клінічні групи	Рівень метаболітів моноокси-ду нітрогена, мкмоль/л		P
	до лікування	після лікування	
I клінічна група	43,9±3,4	40,4±2,9	>0,05
II клінічна група	43,4±3,5	40,8±4,1	>0,05
P	>0,05	>0,05	

У якості критерію ефективності базисної терапії у дітей клінічних груп порівняння було вивчено динаміку показника лабільності бронхів та його складових (табл. 3).

Отримані результати дослідження дають підстави стверджувати, що в хворих обох клінічних груп під дією базисного лікування відбулось підвищення показника лабільності бронхів. Встановлено, що частка дітей I клінічної групи з виразною лабільністю бронхів (показника лабільності бронхів більше 32 %) до лікування складала 20,6 % пацієнтів, а після його завершення – 32,4 % ($p>0,05$). У групі порівняння вказані значення показника лабільності бронхів реєструвались у 17,2 % представників перед та у 32,4 % дітей після курсу протизапальної терапії.

Доцільним видавалося поряд з аналізом динаміки лабільності бронхів оцінити зміни ще одного патофізіологічного феномену захворювання –гіперсприйнятливості бронхів до інгаляцій гістаміну під

впливом проведеного курсу протизапального лікування у дітей груп порівняння (табл. 4).

Встановлено, що тяжкий ступінь гіперчутливості бронхів до гістаміну (ПК₂₀Г менше 0,25 мг/мл) перед курсом протизапального лікування реєструвався у 42,9 % пацієнтів I клінічної групи, а по його закінченню – у 32,5 % випадків ($p>0,05$), а при БА раннього початку ці показники склали 48,1 % та 31,2 % ($p>0,05$) відповідно. Отже, ЗАР виразної гіперчутливості бронхів до гістаміну у дітей з пізнім початком БА відносно групи порівняння склало всього 1,3 %, ЗВР – 4,0 % при ЧХНП – 26,9.

6. Обговорення результатів дослідження

На підставі отриманих результатів можна констатувати, що дітям, які хворіють на БА пізнього початку, притаманно повільніше досягнення контролю на тлі базисного протирецидивного лікування, що узгоджується з сучасними літературними даними [17]. Водночас, незважаючи на динаміку зниження рівня метаболітів моноокси-ду нітрогену в експіраторному конденсаті, що свідчить про ефективність базисного лікування у дітей обох клінічних груп, у дітей з фенотипом БА раннього початку клінічні прояви контролю захворювання частіше супроводжувались ознаками зменшення активності запалення бронхів, ніж у пацієнтів з фенотипом захворювання пізнього початку, що відображається на отриманих результатах контролю астми.

Отримані результати дослідження дають підстави стверджувати, що після завершення базисної терапії у дітей обох клінічних груп дещо покращилися як показники гіперчутливості бронхів до гістаміну, так і показники їх гіперреактивності. Водночас проведена контролювальна терапія суттєво не вплинула на виразність неспецифічної гіперреактивності бронхів до прямих та непрямих провокувальних стимулів як з позицій зниження ризику її збереження, так і кількості хворих, яких необхідно пролікувати для отримання позитивного результату.

Таблиця 3

Динаміка спірометричних індексів лабільності бронхів у дітей груп порівняння (M±m)

Групи хворих	Показник лабільності бронхів, (%)		Індекс бронхоспазму, (%)		Індекс бронходилятації, (%)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
I група	21,5±1,6	25,9±2,7	11,1±1,4	13,9±2,1	9,9±1,2	11,8±1,3
II група	20,2±1,9	22,5±2,7	9,4±1,4	9,6±1,8	10,8±1,3	12,9±1,9

Таблиця 4

Показники гіперсприйнятливості бронхів до гістаміну у дітей груп порівняння (M±m)

Групи хворих	ПК ₂₀ Г (мг/мл)		ПД ₂₀ Г (мг)		ДЗК (ум. од.)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
I група	1,6±0,3	1,9±0,4	0,3±0,08	0,4±0,1	1,5±0,1	1,3±0,08
II група	1,6±0,6	2,5±0,6	0,4±0,1	0,5±0,1	1,3±0,1	1,05±0,1

7. Висновки

1. Гірші показники досягнення контролю у школярів з фенотипом бронхіальної астми пізнього початку пов'язані, здебільшого, з виразним запаленням та гіперсприйнятливостю бронхів.

2. У дітей шкільного віку з фенотипом бронхіальної астми пізнього початку базисну протизапальну терапію обґрунтовано проводити за деескаляційним принципом з урахуванням досягнення контролю.

Література

1. Chung K. F. Defining Phenotypes in Asthma: A Step Towards Personalized Medicine // *Drugs*. 2014. Vol. 74, Issue 7. P. 719–728. doi: 10.1007/s40265-014-0213-9
2. Reslizumab in patients with inadequately controlled late-onset asthma and elevated blood eosinophils / Brusselle G. et. al. // *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*. 2017. Vol. 43. P. 39–45. doi: 10.1016/j.pupt.2017.01.011
3. Folliet L., Freymond N., Pacheco Y. Early- and late-onsets of severe asthma are associated with divergent phenotypes of the disease // *European Respiratory Journal*. 2015. Vol. 46. P. 1050–1059. doi: 10.1183/13993003.congress-2015.pa5009
4. Distinguishing phenotypes of childhood wheeze and cough using latent class analysis / Spycher B. D. et. al. // *European Respiratory Journal*. 2008. Vol. 31, Issue 5. P. 974–981. doi: 10.1183/09031936.00153507
5. Outcome of Asthma and Wheezing in the First 6 Years of Life / Morgan W. J. et. al. // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2005. Vol. 172, Issue 10. P. 1253–1258. doi: 10.1164/rccm.200504-525oc
6. Ulrik C. S. Late-Onset Asthma: A Diagnostic and Management Challenge. *Drugs & Aging*. 2017. Vol. 34, Issue 3. P. 157–162. doi: 10.1007/s40266-017-0437-y
7. Different Severity and Severity Predictors in Early-Onset and Late-Onset Asthma: A Taiwanese Population-Based Study / Wu T.-J. et. al. // *Respiration*. 2015. Vol. 90, Issue 5. P. 384–392. doi: 10.1159/000439310
8. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при бронхіальній астмі: Наказ МОЗ України 08.10.2013 № 868. URL: http://old.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20131008_0868.html
9. FitzGerald J. M., Bateman E. D., Bousquet J. Global strategy for asthma management and prevention. 2014. URL: <http://ginasthma.org/>
10. Childhood Asthma Control Test / The American Lung Association. URL: <https://www.asthma.com/additional-resources/asthma-control-test.html>
11. Емченко Н. Л., Цыганенко О. И., Ковалевская Т. В. Универсальный метод определения нитратов в биосредах организма // *Клиническая и лабораторная диагностика*. 1994. № 6. С. 19–20.
12. Exercise-induced bronchoconstriction and asthma / Dryden D. M. et. al. // *Evid. Rep. Technol. Assess.* 2010. Issue 1 (189). P. 1–154. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4781551/>
13. Bonini M., Palange P. Exercise-induced bronchoconstriction: new evidence in pathogenesis, diagnosis and treatment // *Asthma Research and Practice*. 2015. Vol. 1. P. 2–4. doi: 10.1186/s40733-015-0004-4
14. Juniper E. F., Cockcroft D. W., Hargreave F. E. Histamine and Methacholine inhalation tests. Lund, 1994. 51 p.
15. Determinants of airway responsiveness to histamine in children / Turner S. W. et. al. // *European Respiratory Journal*. 2005. Vol. 25. P. 462–467. doi: 10.1183/09031936.05.00046404
16. Біостатистика / ред. Москаленко В. Ф. Київ: Книга плюс, 2009. 184 с.
17. Predictors of early and late onset asthma in a rural population of children: The Saskatchewan Rural Health Study / Rennie D. et. al. // *European Respiratory Journal*. 2017. Vol. 50. P. 625–630. doi: 10.1183/1393003.congress-2017.pa2625

Дата надходження рукопису 10.04.2018

Іванова Лорина Алімівна, доктор медичних наук, доцент, кафедра педіатрії та дитячих інфекційних хвороб, Буковинський державний медичний університет, пл. Театральна, 2, м. Чернівці, Україна, 58002
E-mail: lorina.ivanova@gmail.com

Гарас Микола Нестерович, кандидат медичних наук, доцент, кафедра педіатрії та дитячих інфекційних хвороб, Буковинський державний медичний університет, пл. Театральна, 2, м. Чернівці, Україна, 58002
E-mail: garas.mykola@bsmu.edu.ua

Томка Інна Єпіфанівна, кафедра іноземних мов, Буковинський державний медичний університет, пл. Театральна, 2, м. Чернівці, Україна, 58002
E-mail: innatomka@gmail.com

Скуляк Алла Василівна, приймальне відділення, Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня, вул. Руська, 207а, м. Чернівці, Україна, 58023
E-mail: mdp.kostiuk@gmail.com

Донська Тетяна Василівна, кафедра педіатрії та дитячих інфекційних хвороб, Буковинський державний медичний університет, пл. Театральна, 2, м. Чернівці, Україна, 58002
E-mail: mdp.marusyk@gmail.com