

УДК 616.248-053.2-092-08

**О. К. Колоскова**Буковинський державний медичний  
університет, м. Чернівці**ПОКАЗНИКИ КЛІНІЧНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ  
БАКТЕРІАЛЬНОГО ІМУНОМОДУЛЯТОРА В  
ПРОФІЛАКТИЦІ ГОСТРИХ ІНФЕКЦІЙ  
ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ У ХВОРИХ НА  
БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ ДІТЕЙ****Ключові слова:** діти, бронхіальна  
астма, бактеріальний лізат  
Респіброн.**Резюме.** У роботі наведений аналіз клінічної ефективності використання імуномодулювальної терапії в профілактиці фебрильних нападів бронхіальної астми в дітей дошкільного та молодшого шкільного віку. Показано, що використання в комплексному лікуванні нападів астми бактеріального лізату Респіброну призвело до вірогідного скорочення тривалості та зменшення кратності епізодів ГРЗ у дітей. Під впливом бактеріального лізату респіраторні інфекції перебігали значно легше, у 2/3 випадків без гіпертермії та вирізнялися зменшенням ймовірності провокування нападу астми: співвідношення шансів – 2,4 (95%ДІ 1,3-4,4), відносний ризик – 1,75 (95%ДІ 1,3-2,3) та атрибутивний ризик – 20%.**Вступ**

Суттєвий прогрес у лікуванні бронхіальної астми (БА) в дітей досягнутий при виділенні протизапальної базисної терапії, а у випадках загострення – приєднання бронхоспазмолітичних препаратів. До того ж певну роль відводять також імунотерапії, зокрема специфічній гіпосенсибілізації. Разом із тим, епізоди бронхіальної обструкції в дітей на тлі гострої респіраторної інфекції повсякчас є першими клінічними ознаками бронхіальної астми.

Останнім часом сформувалася думка, що зміни в імунній системі, які зумовлюють розвиток atopії, водночас виступають чинниками схильності до інфікування дитини з алергією, окрім того власне алергічне запалення змінює нормальну імунну відповідь на інфекційний процес [1]. З одного боку, гіперпродукція IgE і ряду цитокінів (IL-4, IL-5, TNF $\alpha$  тощо) та низький рівень IFN $\alpha$  і IFN $\gamma$ , які характерні для БА, полегшують інфікування та сприяють персистенції як банальних вірусних, так і опортуністичних інфекцій у дихальних шляхах. З іншого боку, все частіше педіатри зустрічаються з поєднаною патологією інфекційного і алергічного генезу, оскільки у певної когорти дітей перебіг алергічних захворювань часто супроводжується проявами інфекційної патології (часті гострі респіраторні захворювання, хронічні вогнища інфекції, інфікування ураженої шкіри при atopічному дерматиті тощо).

Відзначено, що ефективність контролювальної терапії, запропонованої у міжнародних консенсусах не перевищує 68-76% [4], дослідження ос-

татніх років, що спрямовані на перспективу, відображають необхідність стратегії індивідуалізованого лікування бронхіальної астми [5-7].

Підставою для призначення таким пацієнтам імунотропних фармакологічних засобів [2] є припущення, що вони сприятимуть відновленню функцій імунної системи та забезпеченню достатнього імунного захисту, що, в кінцевому рахунку, призводитиме до зменшення кількості і тяжкості нападів бронхіальної астми. Так, імуномодулятори бактеріального походження відносять до одних з найбільш часто вживаних у лікуванні бронхіальної астми в дітей, оскільки вони власне є бактеріальними вакцинами, які стимулюють фагоцитоз і мікробіцидність, активують гуморальний та клітинний імунітет. При створенні імуномодуляторів бактеріального походження використовують бактеріальні лізати, фракції клітинних оболонок мікроорганізмів, бактеріальні рибосоми. Значне поширення отримали полівалентні препарати, що активують неспецифічну резистентність та володіють імуномодулювальним ефектом.

**Мета дослідження**

Вивчити ефективність використання препарату Респіброн у комплексній терапії фебрильних епізодів бронхіальної астми у дітей дошкільного і молодшого шкільного віку.

**Матеріал і методи**

Для досягнення мети роботи методом простої випадкової вибірки на базі пульмоалергологічно-

го відділення Обласної дитячої клінічної лікарні м. Чернівці (головний лікар – Р.Г. Андрійчук) обстежено 30 дітей, хворих на БА, які потрапили до стаціонару з приводу нападів захворювання в поєднанні з підвищенням температури тіла.

Хлопчиків серед обстежених було 62,7%, а дівчаток, відповідно, 37,3%. Середній вік обстежених дітей становив  $6,4 \pm 0,6$  роки. У місті та поселеннях міського типу проживало 47,19%, а в сільській місцевості – 52,9% пацієнтів. У 86,3% хворих на підставі клінічного обстеження діагностована атопічна форма бронхіальної астми, а в 13,7% дітей – змішана форма захворювання.

Обстежені діти, залежно від особливостей комплексного лікування, розподілялися на 2 групи: до складу першої групи (I, основної) увійшли 15 дітей, яким у комплексній терапії захворювання призначали Респіброн : по 1 таблетці сублінгвально 1 раз на день упродовж 10 днів. Решта 15 хворих сформувала II групу (порівняння), до складу їхньої терапії імуномодулювальні засоби не включали.

За основними клінічними характеристиками групи порівняння суттєво не відрізнялися. Зокрема, хлопчиків у I групі було 55,6%, а у II групі – 70,4%, а тривалість хвороби сягала в обох групах у середньому 1,9 років.

Усім дітям проведене комплексне обстеження, яке включало загальноклінічне, рентгенологічне, імунологічне I-II рівнів дослідження, а отримані результати аналізувалися за допомогою варіаційної статистики та з позицій клінічної епідеміології за допомогою методу дослід-контроль. Дослідження проводилося двічі: перед призначенням препарату Респіброн та у катамнезі через 6 місяців після закінчення курсу терапії. Обстеження пацієнтів групи порівняння проводилося у референтні терміни.

### Обговорення отриманих результатів

Серед обстежених дітей 59,8% пацієнтів відвідували дитячі дошкільні навчальні заклади, що вірогідно перевищувало частку дітей, які виховувалися в домашніх умовах ( $P < 0,01$ ). Наведені дані, мабуть, слід розглядати як показник більшої уразливості інфекційними збудниками дітей, які виховувалися в організованих колективах.

Більшість дітей народилися у відносно теплу пору року, коли трапляється цвітіння рослин, та у повітрі створюється велика концентрація пилку, що є чинником схильності до формування атопічного фенотипу. Так, у період з березня по вересень народилося 73,54% дітей, а в холодну пору року – лише 26,54% пацієнтів. Такий розподіл дітей, що народилися в різні сезони року, можна

розцінювати як показник ризику формування атопічної форми бронхіальної астми під впливом екзогенних алергенів.

Натомість, у більшості випадків загострення бронхіальної астми в дітей траплялося в холодну пору року. Так, у період пізньої осені та ранньої весни загострення мали місце у 61,8% хворих. Загострення у цей період передбачало участь у розвитку нападів астми респіраторної вірусної інфекції, що підтверджується аналізом тригерних факторів нападів.

Супутня ЛОР-патологія у вигляді вогнищ хронічної інфекції у рото- і носоглотці виявлена у 69,6% дітей, та зазвичай вона асоціювала з частими респіраторними захворюваннями, які, в цілому, реєструвалися у 78,4% хворих. Одержані дані можуть розцінюватися як наявність у дітей лімфатико-гіпопластичного діатезу, якому притаманна, зокрема, підвищена схильність до алергічних та респіраторно-інфекційних захворювань.

У більшості випадків бронхіальна астма розпочиналася в ранньому віці, і лише в третини дітей перші прояви захворювання траплялися у віці старше 3 років. Так, до досягнення віку 1 року БА розвинулася у 17,6% дітей, у 46,1% хворих – від 1 до 3 років та у віці старше 3 років – у 36,3% дітей. Таким чином, майже у всіх обстежених дітей бронхіальна астма відносилася до так званого фенотипу „раннього початку”, для якого характерний транзиторний перебіг захворювання та, водночас, серед таких хворих знаходяться діти з персистувальним тяжким перебігом захворювання в подальшому.

На амбулаторному етапі лікування усі діти отримували бронхорозширюючі препарати самостійно, або ж в комбінації з глюкокортикостероїдами. Так, виключно бронхорозширювальні препарати (сальбутамол, еуфілін тощо) отримували 38,2% дітей, комбінацію бронхолітиків із однократним прийманням глюкокортикостероїдів (per os або per rectum) одержували 26,5% дітей. Частота випадків антибіотикотерапії з використанням препаратів групи макролідів, цефалоспоринів II-III покоління, амінопеніцилінів сягала 11,8% спостережень.

Лише кожна десята дитина під час загострення не одержувала лікування вдома та відразу зверталася за допомогою у стаціонар.

Чутливість клінічних проявів бактеріальної інфекції у хворих на бронхіальну астму з фебрильним характером приступу, маркером чого у стаціонарі можна вважати стартове призначення антибактеріальної терапії, сягала 88,9% (95%ДІ 77,4-95,8), специфічність – 24,4 (95%ДІ 12,9-39,5), ПЦПР – 58,5% (47,1-69,3) та ПЦНР –

64,7% (38,3-85,8). Відношення правдоподібності ВП(+) становило 1,2, а ВП(-) – 0,5.

Отримані результати дають підстави вважати, що базуючись виключно на клінічних даних, лише у 11,1% випадках бактеріальна інфекція в дитини з фебрильними нападами астми не була діагностовано при поступленні у стаціонар. Водночас, у 75,6% дітей із вірусною інфекцією встановлений неправильний діагноз та необґрунтовано призначені антибактеріальні засоби. Про високий рівень помилково діагностованої бактеріальної природи загострень бронхіальної астми при використанні виключно клінічного обстеження вказують низький показник позитивного відношення правдоподібності при відносно високому від'ємному відношенні правдоподібності.

Разом із тим, результати клінічного обстеження при надходженні до стаціонару дозволяли встановити відносно високий ризик наявності бактеріальної інфекції в дітей із фебрильними нападами астми. Так, співвідношення шансів (СШ) становило 2,6 (95%ДІ 0,9-7,7), відносний ризик (ВР) – 1,7 (95%ДІ 1,4-2,0) і атрибутивний ризик (АР) – 0,23.

Установлено, що лише у четверті випадків антибіотики призначалися перорально, а в решті лікування відбувалося шляхом доведеного введення з наступним переходом на ступеневу терапію. Серед вживаних антибактеріальних засобів найчастіше (44,9% випадків) призначалися препарати цефалоспоринового ряду та макроліди (32,8% спостережень). Захищені амінопеніциліни призначалися 16,8% дітей, а препарати з групи аміноглікозидів – у 14,0% випадків. Протигрибкові препарати використовували лише у 7,5% випадків. Комбінація антибіотиків призначалася у 34,3% випадків, а заміна препаратів за неефективності стартової терапії проводилася у кожного шостого пацієнта. Необхідність останньої зумовлювалася переважно тим, що в дітей у процесі перших днів лікування в стаціонарі утримувалася фебрильна температура тіла, що повсякчас і слугувало приводом для заміни антибіотика.

У середньому антибактеріальна терапія у загальній когорті обстежених хворих тривала впродовж  $6,0 \pm 0,15$  діб, що вкладалося у загальноприйнятті уявлення лікарів щодо раціональної антибактеріальної терапії.

Глюкокортикостероїдна терапія в обстежених дітей проводилася коротким курсом ( $2,6 \pm 0,17$  діб) у 54,9% випадків. У таких випадках кортикостероїдні препарати призначалися частіше парентерально (47,1%), лише у 4,9% – інгаляційно і у 2,9% – у вигляді комбінації з використанням інгаляційного і парантерального методів введення.

Ксантинові препарати у вигляді еуфіліну парентерально і Теопеку внутрішньо призначали 44,1% хворих, причому у 10,8% вони рекомендувалися виключно перорально, а у 1/3 випадків – лише у вигляді парентеральних введень. У середньому тривалість використання ксантинових препаратів у комплексі бронхорозширювальної терапії сягала  $4,9 \pm 0,49$  доби.

Якщо використання ксантинових препаратів пояснювалося їх не лише бронхорозширювальним, але й протизапальним ефектом, та проводилося в групі дітей із ознаками запальної відповіді організму, то бета<sub>2</sub>-агоністи швидкої дії призначали зазвичай з метою досягти виключно бронхорозширювального ефекту. Так, інгаляційні бета<sub>2</sub>-агоністи швидкої дії призначали у 56,8% випадків із середньою тривалістю застосування  $8,2 \pm 0,41$  дня.

Парентеральне використання глюкокортикостероїдів та ксантинів в перші дні лікування проводилося в комплексі з інфузійною терапією, що зумовлювалося наявністю ознак зневоднення. Так, парентеральне введення рідини проводилося у 38,2% у середньому впродовж  $3,3 \pm 0,18$  доби. Після зникнення клінічних ознак зневоднення і відновлення толерантності до приймання рідини внутрішньо інфузійну терапію припиняли.

Призначення антигістамінних препаратів диктувалося наявністю вираженої ринореї, загостреннями супутнього атопічного дерматиту, а також їх можливим протизапальним та імуномодулювальним ефектом, що притаманні препаратам третього покоління [3]. Отже, антигістамінні препарати отримувало 28,4% пацієнтів у стаціонарі та у 53,9% випадків дані засоби рекомендувалися для подальшого лікування загострень супутніх атопічних захворювань в амбулаторних умовах.

Після проведеного курсу комплексного лікування упродовж 6 місяців проводилося спостереження за представниками клінічних груп порівняння, яке дозволило встановити певні клінічні закономірності. Отримані дані співпали, у цілому, з даними літератури [8] та свідчили про ефективність використаного медикаментозного лікування, що включало імуномодулювальний препарат Респіброн.

Так, кратність ГРЗ за 6 місяців у представників I групи становила у середньому  $1,25 \pm 0,16$  випадків (95%ДІ 0,9-1,6) при мінімальному значенні 1 випадок та максимальному – 2 випадки. У групі порівняння ці показники становили  $1,3 \pm 0,12$  випадків (95%ДІ 3,6-4,7) ( $P > 0,05$ ) при мінімальній кількості 3 випадки та максимальній 6 випадків за півроку.

Попри вірогідні відмінності за цим усередненим показником, тривалість епізодів гострих рес-

піраторних захворювань виявилася вірогідно меншою в групі хворих, які в комплексному лікуванні отримували препарат Респіброн. Так, середня тривалість ГРЗ у I групі сягала  $3,4 \pm 0,26$  доби, а у II групі –  $4,1 \pm 0,3$  доби ( $P < 0,05$ ).

Слід відмітити, що лише у 26,7% представників I групи під час ГРЗ у катамнезі траплялася субфебрильна температура, а епізодів фебрильного підвищення температури тіла не траплялося взагалі. Натомість, у II клінічній групі в процесі катамнестичного спостереження у 33,3% ГРЗ не супроводжувалися підвищенням температури тіла, у 8 дітей вона мала субфебрильний та у 2 (13,3% випадків) – фебрильний характер.

Без використання дезобструктивної терапії проводилося лікування ГРЗ у 46,7% представників основної групи та лише у 26,7% випадків у групі порівняння ( $P > 0,05$ ). На противагу цьому, використання бронхолітиків потребували у II групі 73,3% дітей, а у I групі – 53,3% хворих. Відсутність вірогідних розбіжностей за даним показником, мабуть, пояснювалася малою статистичною вибіркою, проте вона не заперечувала чітко вираженої тенденції до більш легкого перебігу епізодів ГРЗ, які під впливом препарату Респіброн вже не виступали тригерним чинником нападів бронхіальної астми майже у кожного другого пролікованого хворого.

Аналізуючи отримані дані з позицій доказової медицини, можна дійти висновку, що застосування препарату Респіброн дозволяло досягти вірогідного зменшення ризику розвитку нападу астми під час інτερкурентних респіраторних інфекцій: СШ – 2,4 (95%ДІ 1,3-4,4) ВР – 1,75 (95%ДІ 1,3-2,3) та атрибутивний ризик – 20%. Це частково підтверджувалося і необхідністю у використанні антибактеріальної терапії у дітей клінічних груп порівняння під час перебігу ГРЗ упродовж катамнестичного спостереження. Так, використання імуномодулювальної терапії супроводжувалося зменшенням необхідності у використанні антибіотиків у лікуванні ГРЗ у дітей із СШ 3,5 (95%ДІ 0,7-17,7), при цьому ВР становив 1,5 (95%ДІ 0,5-4,1) і атрибутивний ризик – 27%.

Проводилося опитування батьків з метою їхньої оцінки тяжкості перебігу епізодів ГРЗ у дітей після проведеного комплексного лікування упродовж 6 місячного катамнестичного спостереження: 26,7% батьків пацієнтів I групи відзначали легкий перебіг цих захворювань, 13,3% – дещо легший порівняно з попереднім періодом і 13,3% не відмічали будь-яких зсувів у перебігу ГРЗ; решта 46,7% батьків не змогли дати оцінку. У контрольній групі ці показники відповідно становили: 26,7%, 60,0% та 13,3% випадків (відповідь дали усі 15 батьків).

Разом із тим, 46,7% дітей I групи упродовж терміну катамнестичного спостереження не потребували звернення до алерголога за консультацією, та у 53,3% випадків такі консультації надавалися. У репрезентативній групі дітей ці показники становили відповідно 26,7% та 73,3% ( $P > 0,05$ ).

Лікування у стаціонарі в основній групі в катамнестичному 6-місячному спостереженні потребувала кожна друга дитина (53,3%), а у групі порівняння – 73,34% хворих ( $P > 0,05$ ). Середня кількість госпіталізацій становила 1,0 та  $1,36 \pm 0,15$  випадків відповідно.

## Висновок

У пацієнтів дошкільного і молодшого шкільного віку, що страждають на бронхіальну астму, яка перебігає з фебрильними епізодами загострень, проведений курс імуномодулювальної терапії з використанням бактеріального лізату Респіброну дозволив суттєво зменшити кратність, тривалість і тяжкість респіраторних інфекцій нижніх дихальних шляхів, що, у свою чергу, позитивно вплинуло на кратність епізодів загострення бронхіальної астми в дітей та асоціювало зі зменшенням агресивності лікування, зокрема, щодо використання антибіотиків і бронхолітиків, а також потреби в консультативній і стаціонарній допомозі цим пацієнтам.

## Перспективи подальших досліджень

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні імунологічних показників ефективності використаної імуномодулювальної терапії.

**Література.** 1. Балаболкин И.И. Совершенствование методов иммуномодулирующей терапии у детей с бронхиальной астмой и частыми острыми респираторными инфекциями / И.И. Балаболкин, В.А. Булгакова, Т.Б. Сенцова та співавтори // Аллергология и иммунология. – 2006. – №7/3. – С. 332-333. 2. Балаболкин И.И. Иммунокорригирующая терапия в комплексном лечении детей с аллергией / И.И. Балаболкин // Здоров'я України. – 2007. – № 18/1. – С. 41. 3. Волосовец А.П. Роль аллергического воспаления в повседневной врачебной практике. Оптимизация противоаллергической терапии / А.П. Волосовец // Мистецтво лікування. – 2010. – №1 (67) – С. 70-74. 4. Bateman E.D. Can Guideline-defined Asthma Control be Achieved? / E.D. Bateman, H.A. Boushey, J. Bouquet. [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2004. – Vol. 170. – P. 836-844. 5. Bush A. Practice Imperfect-Treatment for Wheezing in Preschoolers / A. Bush // N. Engl. J. Med. – 2009. – Vol. 360. – P. 409-410. 6. Hanania K.A. Asthma control: a new perspective on the management of asthma / K.A. Hanania // Curr. Opin. Pulmonal. Med. – 2009. – Vol. 15. – P. 1-3. 7. Lemanske R.F. Asthma Therapies Revisited. What have we Learned? / R.F. Lemanske // Proc. Am. Thorac. Soc. – 2009. – Vol. 6. – P. 312-315. 8. Rossi S. Эффективность и безопасность нового бактериального иммуномодулятора в профилактике острых инфекций нижних дыхательных путей. Рандомизированное открытое контролируемое клиническое исследование / S. Rossi, R. Tazza // Новости фармации и медицины. – 2011. – №3 (353). – С. 16-18.

**ПОКАЗАТЕЛИ КЛИНИЧЕСКОЙ  
ЭФФЕКТИВНОСТИ БАКТЕРИАЛЬНОГО  
ИММУНОМОДУЛЯТОРА В ПРОФИЛАКТИКЕ  
ОСТРЫХ ИНФЕКЦИЙ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ  
У ДЕТЕЙ, СТРАДАЮЩИХ БРОНХИАЛЬНОЙ  
АСТМОЙ**

*О. К. Колоскова*

**Резюме.** В работе приведен анализ клинической эффективности использования иммуномодулирующей терапии в профилактике фебрильных приступов бронхиальной астмы у детей дошкольного и младшего школьного возраста. Показано, что использование в комплексном лечении приступов астмы бактериального лизата Респиброна приводило к достоверному сокращению длительности и уменьшению кратности эпизодов ОРЗ у детей. Под влиянием бактериального лизата респираторные инфекции протекали значительно легче, в 2/3 случаев без гипертермии и отличались уменьшением вероятности провокации приступов астмы: отношением шансов – 2,4 (95%ДИ 1,3-4,4), относительный риск – 1,75 (95%ДИ 1,3-2,3) и атрибутивный риск – 20%.

**Ключевые слова:** дети, бронхиальная астма, бактериальный лизат Респиброн

**CLINICAL EFFECTIVENESS INDICES OF THE  
BACTERIAL IMMUNOMODULATOR IN  
PROPHYLAXIS OF THE ACUTE INFECTIONS OF  
THE RESPIRATORY TRACTS IN CHILDREN WITH  
BRONCHIAL ASTHMA**

*О. К. Koloskova*

**Abstract.** In the article the analysis of the clinical effectiveness of the use of immunomodulating therapy in the prophylaxis of febrile exacerbations of the bronchial asthma in children of pre-school and young school age was reported. It was shown, that the use in the complex treatment of the exacerbations of asthma led to the decrease of the duration and quantity of ARI episodes in children. Under the influence of bacterial lysate the respiratory infections were milder, in 2/3 of cases were afebrile and were characterized by decrease of the probability of the asthma attack provocation: odd's ratio 2,4 (95% CI 1,3-4,4), relative risk – 1,75 (95% CI 1,3-2,3) and attributive risk – 20%.

**Key words:** children, bronchial asthma, bacterial lysate Rеспиброн

**Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)**

*Clin. and experim. pathol. - 2011. - Vol.10, №2 (36).-P.38-42.*

*Надійшла до редакції 24.05.2011*

*Рецензент – проф. Т. В. Сорокман*

*© О. К. Колоскова, 2011*