

## СУЧАСНІ МОЖЛИВОСТІ ПІДВИЩЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ БАЗИСНОЇ ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ У ШКОЛЯРІВ

Буковинський державний медичний університет,

\* Обласна дитяча клінічна лікарня, Чернівці

### Вступ

Згідно з глобальною стратегією лікування та профілактики бронхіальної астми (БА) [1], основною метою лікування БА у дітей є досягнення й утримання контролю над клінічними проявами захворювання. Вважається, що адекватна терапія дозволяє контролювати клінічні прояви БА [2]. Однак у певної частини хворих розвивається астма, що тяжко піддається лікуванню. Так, за даними російських науковців [3], ефективність стандартних схем протизапальної терапії сприяє стабілізації клініко-функціональних показників тільки у 60 % пацієнтів. Дане явище, можливо, пов'язане з наявністю різних фенотипів БА [4], зокрема еозинофільного та неоеозинофільного (нейтрофільного) характеру запального процесу в бронхах [5; 6]. Водночас відомо, що інгаляційні глюкокортикостероїди (ІГКС), які є основою базисної терапії захворювання [7], ефективні за наявності у школярів еозинофільного типу бронхіального запалення [8]. Отже, коли використання ІГКС не дозволяє досягти контролю БА чи він здійснюється за рахунок ескалації обсягу гормональної терапії, до комплексу базисного лікування рекомендовано включати інші стероїдозберезувальні препарати, не збільшуючи дозу гормонів [1].

На наш погляд, таким препаратом можна вважати Нуклеїнат<sup>1</sup>, що є імуномодулято-

ром і, водночас, характеризується протизапальною дією [9]. Так, застосування Нуклеїнату в комплексі протизапальної терапії БА у дорослих приводило до підвищення рівня контролю цього захворювання [10], що може бути підставою для використання даної лікувальної тактики у пацієнтів шкільного віку.

**Мета** дослідження: за допомогою клініко-епідеміологічних показників оцінити ефективність стероїдозберезувальних засобів у складі базисної протизапальної терапії БА у школярів для досягнення контрольованості захворювання.

### Матеріали та методи дослідження

У пульмонологічному відділенні Обласної дитячої клінічної лікарні № 1 Чернівців у періоді ремісії проведено комплексне обстеження 98 дітей шкільного віку, хворих на БА. Дослідження проводили двічі сліпим рандомізованим плацебо-контрольованим методом. За допомогою таблиці випадкових чисел хворих розподілили на дві клінічні групи. До першої (I) клінічної групи увійшли 47 пацієнтів, які в комплексі базисної терапії отримували Нуклеїнат дозою 0,25 г на добу впродовж 21 дня. Другу (II) клінічну групу сформували з 51 дитини, які замість Нуклеїнату в комплексі лікування отримували плацебо (лактозу).

За основними клінічними характеристиками клінічні групи порівняння були порівнюваними. Так, I групу сформували 32 (68,0 %) хлопчики та 15 (31,9 %) дівчаток. До II групи порівняння увійшли 31 (60,8 %) хлопчик ( $P > 0,05$ ) та 20 (39,2 %) дівчаток ( $P > 0,05$ ). Середній вік хворих основної групи становив ( $11,7 \pm 0,5$ ) року, а школярів групи контролю — ( $12,3 \pm 0,4$ ) року ( $P > 0,05$ ).

Згідно з класифікацією БА в дітей, наведеній у GINA-2006 та її подальших версіях, контрольована БА відмічалася у 5 (( $10,6 \pm 4,5$ ) %) осіб, які в комплексі базисної терапії приймали Нуклеїнат, та у 9 (( $17,6 \pm 5,3$ ) %) школярів групи порівняння ( $P > 0,05$ ). Частково контрольована астма зареєстрована у 24 (( $51,1 \pm 7,1$ ) %) дітей I групи та 32 (( $62,7 \pm 6,8$ ) %) обстежених II групи ( $P > 0,05$ ). Неконтрольована БА реєструвалась у 18 (( $38,3 \pm 7,1$ ) %) осіб основної клінічної групи та 10 (( $19,6 \pm 5,5$ ) %) хворих групи контролю ( $P < 0,05$ ). Отже, за статтю і віком вірогідних розбіжностей у групах не виявлено.

За терміном дебюту, тривалістю захворювання, а також періодом обстеження клінічні групи порівняння вірогідно не відрізнялися. Водночас виявлені розбіжності за ступенем контролю відображали нагальну потребу в застосуванні стероїдозберезувального підходу для оптимізації протизапальної терапії.

Усім дітям проводили імунологічне дослідження крові II–III рівнів, зокрема, оцінювали

<sup>1</sup> Автор висловлює подяку компанії «Артеріум» за безкоштовне надання препарату Нуклеїнат для проведення даних клінічних досліджень.



**Показники ризику вмісту у сироватці крові  
ІЛ-4 (< 4,5 пг/мл) та ІЛ-5 (< 2,1 пг/мл)  
у дітей I групи порівняно з дітьми II групи**

Імунологічні показники, час обстеження	Показники ризику	
	Відносний ризик (95 % ДІ)	Співвідношення шансів (95 % ДІ)
ІЛ-4 < 4,5 пг/мл		
До лікування	0,5 (0,2–1,1)	0,2 (0,05–1,4)
Після лікування	1,3 (0,3–5,9)	2,0 (0,2–13,8)
ІЛ-5 < 2,1 пг/мл		
До лікування	0,84 (0,28–2,5)	0,72 (0,14–3,5)
Після лікування	1,66 (0,4–6,8)	3,6 (0,59–22,7)

вміст інтерлейкінів-4, -5 та -8 (ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-8) у сироватці.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою методів варіаційної статистики, використовуючи статистичну програму StatSoft Statistica v5.0, та з позиції клінічної епідеміології. Оцінка ризику реалізації події визначалася з урахуванням величин відносного (ВР), абсолютного (АР) ризиків і співвідношення шансів (СШ), а також визначенням їх довірчих інтервалів (95 % ДІ). Ефективність проведеного лікування оцінювали, враховуючи зниження ризиків — атрибутивного (ЗАР) та відносного (ЗВР), а також мінімальну кількість хворих (МКХ), яких слід пролікувати для отримання одного позитивного результату.

#### Результати дослідження та їх обговорення

За результатами проведеного курсового базисного лікування, у представників I клінічної групи, порівняно з дітьми II групи, спостерігалася зростання ризику реєстрації низьких показників вмісту у сироватці крові цитокінів ІЛ-4 та ІЛ-5, які асоціюються з алергічним запаленням (табл. 1).

Наведені показники ризику зниження вмісту у сироватці крові інтерлейкіну-4 та інтерлейкіну-5 у школярів основної групи на фоні проведеного лікування, мабуть, опосередковано відображали сприятливий вплив Нуклеїнату на активність алергічного запалення в дихальних шляхах.

Слід зазначити, що після проведення запропонованого нами лікувального комплексу у школярів визначалося підвищення ризику реєстрації випадків зменшеного вмісту інтерлейкіну-8 у сироватці крові. Так, у дітей I клінічної групи, порівняно з хворими II групи, ризик (СШ) визначення хворих із рівнем ІЛ-8 менше 5,3 пг/мл до лікування сягав 0,5 (95 % ДІ 0,1–2,8), а після проведеної

терапії — 7,3 (95 % ДІ 1,2–46,2).

За використання у комплексній базисній терапії хворих на БА школярів препарату Нуклеїнат ВР зниження вмісту ІЛ-8 становив 2,6 (95 % ДІ 1,8–3,8), абсолютний ризик — 0,45. Під впливом Нуклеїнату зниження абсолютного ризику реєстрації підвищеного вмісту даного цитокіну сягало 93,2 %, ЗВР — 65,3 % (95 % ДІ 55,1–74,5), а МКХ, яких слід пролікувати для досягнення одного позитивного результату, становила лише 1,5 (95 % ДІ 0,1–6,3).

Отже, використання запропонованого нами медикаменту в комплексі базисної терапії астми у дітей призводить до зростання ризику зниження концентрації у сироватці крові ІЛ-4, -5 та -8 за рахунок імовірного зменшення активності запального процесу в бронхах (незалежно від його типу), що підтвердило істотну протизапальну активність препарату Нуклеїнат і дозволило рекомендувати його використання як стероїдозберезувального компоненту базисної терапії БА у школярів.

#### Висновки

Застосування Нуклеїнату в комплексній протизапальній терапії БА супроводжується зростанням ризику нормалізації сироваткової концентрації інтерлейкінів-4, -5 та -8 за рахунок можливого зменшення активності запального процесу в

бронхах. Клініко-епідеміологічні показники ризику реєстрації низьких або нормальних (менше 5,3 пг/мл) показників вмісту в сироватці крові ІЛ-8 виявилися такими: АР — 0,45; ВР — 2,6 (95 % ДІ 1,8–3,8). Насамкінець, застосування Нуклеїнату в базисній терапії БА у школярів суттєво зменшувало ризик збереження підвищеного вмісту ІЛ-8 у сироватці крові: ЗАР — 93,2 %, ЗВР — 65,3 % (95 % ДІ 55,1–74,5), МКХ — 1,5 (95 % ДІ 0,1–6,3).

У хворих на БА школярів при недосягненні контролю захворювання й одночасному підвищенні концентрації ІЛ-8 у сироватці крові вище 5,3 пг/мл комплексну протизапальну терапію слід оптимізувати за рахунок препарату Нуклеїнат дозою 0,25 г на добу.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. *Global strategy for asthma management and prevention* National institutes of health. National heart, lung and blood institute. Revised, 2008. — 116 p.
2. *Fanta C. H. Asthma* / C. H. Fanta // *New England Journal of Medicine*. — 2009. — N 306. — P. 1002–1014.
3. *Зайцева С. В.* Бронхиальная астма у детей: пути оптимизации терапии / С. В. Зайцева, О. В. Зайцева // *Лечащий врач*. — 2009. — № 8. — С. 36–40.
4. *Maternal complications and procedures in pregnancy and at birth and wheezing phenotypes in children* / F. Rusconi, C. Galassi, M. Forastiere [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. — 2007. — Vol. 175. — P. 16–21.
5. *Безруков Л. О.* Фенотипические особенности бронхиальной астмы у



детей — основа ее индивидуально-го лечения / Л. О. Безруков, О. К. Колоскова, Е. П. Ортеменка // Астма та алергія. — 2009. — №1/2. — С. 84–85. (3-й Нац. Астма-конгрес. Київ, 6–7 жовтня 2009 р. : матеріали).

6. Безруков Л. О. Оцінка ефективності базисної терапії бронхіальної астми у школярів за різних типів запалення дихальних шляхів / Л. О. Безруков, О. К. Колоскова, Е. П. Ортеменка

// Буковинський медичний вісник. — 2008. — Т. 12, № 4. — С. 60–63.

7. Hall I. P. Pharmacogenetics and asthma: false hope or new dawn? / I. P. Hall, I. Sayers // Eur. Respir. J. — 2007. — Vol. 29, N 6. — P. 1239–1245.

8. Rowe B. H. The role of inhaled corticosteroids in the management of acute asthma / B. H. Rowe, D. Vethanayagam // Eur. Respir. J. — 2007. — N 30. — P. 1035–1037.

9. Ткачук З. Ю. Вивчення мембраностабілізуючої та протизапальної дії дріжджової РНК in vitro та in vivo / З. Ю. Ткачук, В. З. Ткачук // Біополімери та клітина. — 2007. — Т. 22, № 2. — С. 109–116.

10. Иммунокорректирующие нуклеиновые препараты и их клиническое применение / В. М. Земков, В. Г. Передерий, В. М. Земсков, Н. Г. Бычкова. — К. : Здоров'я, 1994. — 232 с.

УДК 616.361-003.7+616.34-008.87

Л. Н. Мосийчук, О. П. Петишко, И. А. Васильева

## КОРРЕКЦИЯ ДИСБИОЗА ПРИ АНТИХЕЛИКОБАКТЕРНОМ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины», Днепрпетровск

### Вступление

В настоящее время проведение антихеликобактерной терапии и тест-контроль за эрадикацией *H. pylori* являются стандартом для лечения большинства *H. pylori*-ассоциированных кислотозависимых заболеваний, что отражено в международных рекомендациях (Маастрихт 2000, 2005, 2011) [1]. Для эрадикации *H. pylori* разработаны комплексные схемы, включающие как минимум два, а то и три антибактериальных препарата в сочетании с ингибитором протонной помпы. Однако из-за стремительно нарастающей вторичной резистентности *H. pylori* к антибиотикам, используемым в традиционных схемах, нередко возникает необходимость переходить на терапию второй линии или альтернативные антибактериальные препараты, а это влечет за собой увеличение частоты клинически значимых нежелательных эффектов.

Спектр наиболее часто встречаемых побочных явлений от применения антибиотиков

весьма широк: общая слабость, тошнота, изменение вкуса, вздутие, урчание в животе, диарея, зуд в заднем проходе и влагалище, аллергическая сыпь. Считается, что диарея чаще развивается при лечении кларитромицином, аллергические реакции связывают с амоксициллином, тошноту и головную боль — с метронидазолом, тетрациклином и фуразолидоном [2].

Известно, что, кроме токсического и аллергического воздействия, антибиотики оказывают существенное биологическое негативное влияние на эубиоценоз желудочно-кишечного тракта. Особенно сильно страдает симбиотическая микрофлора толстой кишки, так как в ней микроорганизмы составляют 30 % сухой массы просветного содержимого. Подавление нормальной микрофлоры во время проведения антихеликобактерной терапии снижает ее защитные антагонистические свойства по отношению к патогенным и условно-патогенным микроорганизмам. Последние, оказавшись в благоприятных для себя усло-

виях, могут реализовать адгезивные, цитотоксические, энтеротоксические свойства, а также способность повышать лекарственную устойчивость [3].

В сравнительных исследованиях, посвященных изучению влияния различных эрадикационных схем на микрофлору кишечника, было показано, что у пациентов, принимавших 7-дневную тройную схему, включающую в одном случае омепразола 20 мг, амоксициллина 1000 мг и метронидазола 400 мг 2 раза в сутки, а в другом — омепразола 20 мг, кларитромицина 250 мг и метронидазола 400 мг 2 раза в сутки, наблюдались изменения состава кишечной микрофлоры, более выраженное у пациентов, принимавших в схеме кларитромицин: увеличилось количество *Streptococcus mitior*, *Haemophilus spp.*, *Neisseria spp.*, энтерококков и уменьшилось количество бифидобактерий, бактероидов и клостридий. В группе больных, получавших амоксициллин, увеличилось количество энтеробактерий (особенно *E. coli*) и пептострептококков. У неко-

