



УДК 616.248-039-085-035-053.2

НЕДЕЛЬСЬКА С.М., КУЗНЕЦОВА О.Д., РАСКІНА К.В.  
Запорізький державний медичний університет

## СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ВИБОРУ БАЗИСНОЇ ТЕРАПІЇ ЛЕГКОЇ ПЕРСИСТУЮЧОЇ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ У ДІТЕЙ

**Резюме. Мета роботи:** удосконалення лікування легкої персистуючої бронхіальної астми на підставі розроблення диференційної програми протизапальної терапії. Зі 120 дітей сформовані 3 групи залежно від ефективної базисної терапії (антилейкотрієновий препарат, флутиказону пропіонат або їх комбінація), яка дозволила досягти контролю над захворюванням.

**Результати.** Найбільш високі концентрації лейкотрієнів  $C_4/D_4/E_4$  у сироватці крові спостерігалися у дітей 3-ї групи, навіть після лікування вони залишалися вищими, ніж у дітей контрольної групи. При рівні лейкотрієнів від 500 до 1000 нг/мл шанси досягти контролю над бронхіальною астмою за допомогою антилейкотрієнового препарату у 5,9 рази вищі порівняно з інгаляційними глюкокортикостероїдами (95% довірчий інтервал 2,01–18,2). А коли рівень лейкотрієнів ( $C_4/D_4/E_4$ ) перевищував 1000 нг/мл, комбіноване лікування є ефективнішим, ніж терапія антилейкотрієновим препаратом (відношення шансів (OR) = 6,7; CI<sub>95%</sub> 2,5–17,8) та флутиказону пропіонатом (OR = 83,3; CI<sub>95%</sub> 9,9–667,9).

**Висновки.** Антилейкотрієновий препарат як монотерапія показаний дітям 6–7 років з легкою персистуючою бронхіальною астмою при сироваткових рівнях лейкотрієнів від 500 до 1000 нг/мл. При рівні лейкотрієнів нижче від 500 нг/мл доцільно призначити флутиказону пропіонат, вище від 1000 нг/мл — комбінацію антилейкотрієнового препарату та інгаляційного глюкокортикостероїду.

**Ключові слова:** бронхіальна астма, інгаляційні глюкокортикостероїди, антилейкотрієнові препарати, діти.

Бронхіальна астма (БА) займає важливе місце в структурі алергічних захворювань. Її поширеність у різних країнах коливається від 1 до 18 % у загальній популяції [1, 5]. На сьогодні у світі щорічно від проблем, пов'язаних з БА, помирає 250 тисяч осіб (GINA, 2010), а смертність від бронхіальної астми в Україні впродовж останніх років становить 2,5–2,9 на 100 000 населення [1, 8, 10].

Незважаючи на значні досягнення сучасної алергології у вивченні клініко-морфологічної сутності запального процесу при БА, визнання двох рівноправних патогенетичних механізмів формування астми (лейкотрієнзалежного та стероїдзалежного) і постійне надходження на фармацевтичний ринок усе нових препаратів для лікування та контролю над перебігом захворювання, деякі питання механізмів персистенції запалення дихальних шляхів і критеріїв призначення протизапальної терапії та її ефективності залишаються недостатньо вивченими [6, 7]. Зараз актуальними питаннями у фармакотерапії БА для науковців і практичних лікарів є наступні: диференційний вибір стартового препарату, з якого слід починати базову протизапальну терапію; визначення тривалості застосування ліків; так-

тичні рішення після досягнення повного контролю над хворобою, які спрямовані на зменшення обсягу контрольованої терапії [9].

Ідентифікація медіаторів, які відіграють провідну роль у патогенезі астми, відкрила широкі можливості для створення нових препаратів протизапальної терапії — антагоністів лейкотрієнових рецепторів, що розглядаються як альтернатива низьким дозам інгаляційних глюкокортикостероїдів (ІГКС) в лікуванні персистуючого перебігу БА у дітей [2, 12]. Якщо раніше антагоністам лейкотрієнових рецепторів відводилася роль додаткових препаратів, зараз вони можуть застосовуватися нарівні з ІГКС [11].

### Адреси для листування з авторами:

Недельська Світлана Миколаївна  
E-mail: snnedelskaya@rambler.ru  
Кузнецова Олена Дмитрівна  
E-mail: e.kuznetsova.dm@gmail.com  
Раскіна Катерина Вікторівна  
E-mail: kv.raskina@yandex.ru

© Недельська С.М., Кузнецова О.Д., Раскіна К.В., 2015  
© «Здоров'я дитини», 2015  
© Заславський О.Ю., 2015

Доведено, що контроль над клінічними проявами хвороби можливий при адекватній базисній терапії, що застосовуються щоденно впродовж тривалого періоду для запобігання виникненню клінічних ознак захворювання за рахунок їх протизапального ефекту [4, 7]. До цієї групи відносяться інгаляційні та системні глюкокортикостероїди,  $\beta_2$ -агоністи пролонгованої дії (у комбінації з ІГКС) антилейкотрієнові засоби, пролонговані теофіліни, антитіла до IgE [1, 9].

Інгаляційні глюкокортикостероїди рекомендовані як препарати першої лінії, починаючи з легкого ступеня персистоючої БА [8, 9]. Однак ІГКС мають цілий ряд недоліків: невміння пацієнтів правильно використовувати інгаляційні препарати, складності в оволодінні технікою інгаляції, розвиток системних ефектів при використанні ІГКС у високих дозах, відмова хворих чи їх батьків від вживання будь-яких гормональних засобів через стероїдофобії. Перерахованих недоліків позбавлені антагоністи лейкотрієнових рецепторів, які також є протизапальними препаратами і рекомендуються в сучасних посібниках (GINA, PRACTALL) як альтернативний метод лікування, що дозволяє: 1) знизити обсяг гормональної терапії або навіть замінити його при легкій персистоючій бронхіальній астмі; 2) впливати на лейкотрієновий шлях запалення; 3) забезпечити високу прихильність пацієнтів до лікування і досягти стійкої і тривалої ремісії [13, 14].

Додавання завжди до інгаляційних гормонів антагоністів лейкотрієнових рецепторів теоретично, здавалося б, мало забезпечити більш виражене зменшення запалення в дихальних шляхах. Але терапевтична відповідь на антагоністи лейкотрієнових рецепторів та інгаляційні гормони як у дорослих, так і в дітей є мінливою [15]. До того ж особливістю сучасного перебігу БА у дітей є також зменшення кількості хворих з гормонозалежною формою хвороби, що пов'язано з широким використанням тривалої базисної протизапальної терапії і застосуванням інгаляційних глюкокортикостероїдів [3]. Ідентифікація пацієнтів, які, найбільш імовірно, дадуть відповідь саме на антагоністи лейкотрієнових рецепторів та/або на інгаляційні глюкокортикостероїди, є важливим клінічним моментом, що дозволить індивідуалізувати підхід до лікування бронхіальної астми.

Тому **метою** нашої роботи стало удосконалення лікування легкої персистоючої бронхіальної астми на підставі розроблення диференційної програми протизапальної терапії.

## Матеріали та методи дослідження

Дослідження було проведено на базі алергологічного відділення Запорізької міської багатопрофільної дитячої лікарні № 5. Під нашим спостереженням знаходилися 120 дітей 6–7 років з уперше встановленою легкою персистоючою БА (середній вік —  $6,40 \pm 0,04$  року) та 13 практично здорових дітей (середній вік —  $6,4 \pm 0,1$  року). Діагноз БА встановлювався згідно з наказом МОЗ України № 868

від 8 жовтня 2013 року, критеріїв «Глобальна стратегія лікування і профілактики бронхіальної астми» (GINA, 2011). Як протизапальне базисне лікування випадковим чином половині дітей призначався антилейкотрієновий препарат у дозі 5 мг 1 раз на добу, а другій половині — флутиказону пропіонат у дозі 50 мкг 2 рази на добу. Через 1 місяць діти, які не досягли контролю на обраній терапії, були переведені у 3-тю групу та отримували обидва препарати — ІГКС та антилейкотрієновий препарат. Через 3 місяці проведений ретроспективний аналіз обстеження. Таким чином сформовані 3 групи: перша — 53 дитини, у яких був ефективний монтелукаст, друга — 28 дітей, які досягли контролю за допомогою фліксотиду, третя група — 39 дітей, які потребували тільки комбінованого прийому протизапальних препаратів. Обстеження включало збір анамнезу, катamnестичне опитування, визначення рівнів цистеїнових лейкотрієнів (цисЛТ)  $C_4/D_4/E_4$  (діагностичний набір Neogen виробництва фірми BCM Diagnostics (США) та Enzo LifeScience (США)) у сироватці крові на аналізаторі-фотометрі імуноферментному Sirio-S (Італія). Математичний аналіз і статистична обробка даних проводились з використанням ліцензійного пакета програм Statistica for Windows 6.1.RU (StatSoft, США), серійний номер AXXR712D833214SAN5. Описова статистика наведена у вигляді  $M \pm m$ . Розраховували відношення шансів (OR) і його 95% довірчий інтервал ( $CI_{95\%}$ ). Вірогідність відмінностей між кількісними показниками оцінювалась за допомогою критерію Манна — Уїтні.

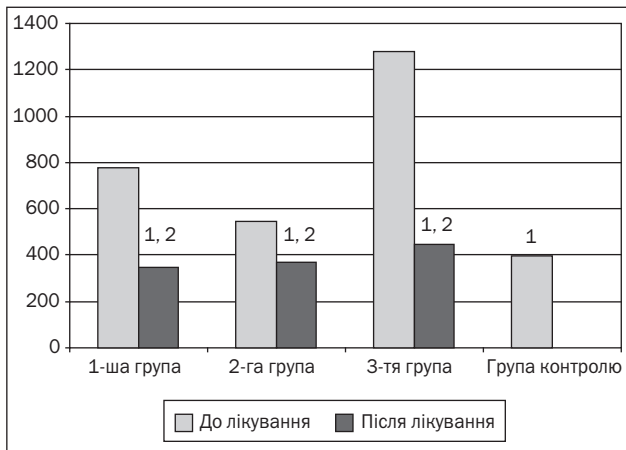
## Результати та їх обговорення

Кінцевими точками ефективності терапії у нашому дослідженні були: 1) використання пероральних кортикостероїдів; 2) незаплановані візити до лікаря або відділення невідкладної допомоги; 3) кількість госпіталізацій; 4) використання  $\beta_2$ -агоністів короткої дії; 5) тривалість ремісії. Як видно з табл. 1, використання пероральних кортикостероїдів, незаплановані візити до лікаря, госпіталізації та використання  $\beta_2$ -агоністів короткої дії були найнижчими у дітей, у яких був ефективний як базовий протизапальний засіб антилейкотрієновий препарат, і навпаки, ці показники були найвищими в групі дітей, які потребували комбінованого лікування.

Катamnестичні спостереження за дітьми з БА виявили, що тривалість ремісії у дітей із використанням антилейкотрієнового препарату була вірогідно більшою, ніж при застосуванні ІГКС окремо або в комбінації з антилейкотрієнами, що вказує на різну активність запального процесу. Окрім того, необхідність у коротких курсах пероральних стероїдів та у госпіталізаціях у гострий період у дітей 2-ї та 3-ї групи була вірогідно вищою, а діти 1-ї групи зовсім не потребували їх ( $p < 0,05$ ). Використання бронхолітиків короткої дії вірогідно частіше зустрічалося у дітей 3-ї групи, що відображає недостатній рівень контролю над захворюванням.

На нашу думку, вивчення рівня лейкотриєнів є важливим для прогнозування ефективності проти-запальних препаратів надалі для кожного пацієнта, що наведено на рис. 1.

Середній рівень цисЛТ ( $C_4/D_4/E_4$ ) був вірогідно вищим у дітей з БА ( $825,08 \pm 57,80$  пг/мл) порівняно з дітьми групи контролю ( $396,7 \pm 47,3$  пг/мл) ( $p < 0,05$ ). Ступінь підвищення концентрації цисЛТ у крові коливається залежно від активності запалення при БА. Так, найбільш високі показники лейкотриєнів виявлені у дітей 3-ї групи ( $1278,3 \pm 126,9$  пг/мл), які досягли контролю над бронхіальною астмою за допомогою комбінованого лікування (антилейкотрієни та інгаляційні глюкокортикостероїди). Після лікування рівні лейкотриєнів у дітей 1-ї та 2-ї групи



**Рисунок 1. Рівень лейкотриєнів ( $C_4/D_4/E_4$ ) у сироватці крові в динаміці у дітей, хворих на бронхіальну астму, залежно від виду ефективної протизапальної терапії (пг/мл): 1 — відмінності порівняно з групою контролю ( $p < 0,05$ ); 2 — вірогідність відмінностей між групами хворих дітей ( $p < 0,05$ )**

**Таблиця 1. Кінцеві точки ефективності протизапальної терапії у дітей із бронхіальною астмою (%)**

Критерії	1-ша група (n = 53)	2-га група (n = 38)	3-тя група (n = 29)
Використання пероральних кортикостероїдів	0	2,6	17,2*
Незаплановані візити до лікаря	5,7*	21,1	27,6
Госпіталізації	0	5,3	13,8*
Використання $\beta_2$ -агоністів короткої дії	5,7	15,8	72,4*
Тривалість ремісії, міс., $M \pm m$	$5,6 \pm 0,2^*$	$1,3 \pm 0,2$	$0,8 \pm 0,2$

**Примітка:** \* —  $p < 0,05$  між групами хворих дітей.

**Таблиця 2. Рівні лейкотриєнів  $C_4/D_4/E_4$  залежно від виду ефективної терапії (показники відношення шансів і їх 95% довірчі інтервали)**

Показник	Відношення шансів	Довірчий інтервал
Рівень ЛТ $C_4/D_4/E_4$ вище від 1000 пг/мл (порівняння 3-ї групи з 1-ю)	6,7	[2,5–17,8]
Рівень ЛТ $C_4/D_4/E_4$ вище від 1000 пг/мл (порівняння 3-ї групи з 2-ю)	83,3	[9,9–667,9]
Рівень ЛТ $C_4/D_4/E_4$ менше від 500 пг/мл (порівняння 2-ї групи з 1-ю)	2,3	[1,1–5,2]
Рівень ЛТ $C_4/D_4/E_4$ менше від 500 пг/мл (порівняння 2-ї групи з 3-ю)	14,8	[4,1–54,7]
Рівень ЛТ $C_4/D_4/E_4$ більше від 500 пг/мл, але менше від 1000 (порівняння 1-ї групи з 2-ю)	5,9	[2,01–18,2]
Рівень ЛТ $C_4/D_4/E_4$ більше від 500 пг/мл, але менше від 1000 (порівняння 1-ї групи з 3-ю)	3,5	[1,2–11,04]

досягли значень групи здорових дітей на відміну від 3-ї групи, у яких рівень лейкотриєнів після лікування зменшився більше ніж у 2 рази, але все ж таки був вірогідно вищим ( $445,7 \pm 39,4$  пг/мл) ( $p < 0,05$ ), ніж у дітей контрольної групи, що підкреслює більш виражену активність запалення у цієї групи та вимагає більш тривалого базового лікування.

При проведенні розрахунку шансів ефективності базової терапії при використанні антилейкотрієнового препарату, ІГКС або комбінації цих препаратів була встановлена залежність від рівнів лейкотриєнів, що дозволяє призначати адекватну патогенетичну терапію кожній хворій дитині.

У роботі доведено, що якщо рівень лейкотриєнів ( $C_4/D_4/E_4$ ) нижче від 500 пг/мл, то шанси досягти контролю над бронхіальною астмою за допомогою ІГКС підвищувалися у 2,3 рази ( $CI_{95\%}$  1,1–5,2) порівняно з антилейкотрієновим препаратом (табл. 2).

При рівні цисЛТ від 500 до 1000 пг/мл шанси досягти контролю над захворюванням за допомогою антилейкотрієнового препарату були у 5,9 рази вищі порівняно з ІГКС ( $CI_{95\%}$  2,01–18,2). А коли рівень лейкотриєнів ( $C_4/D_4/E_4$ ) перевищує 1000 пг/мл, комбіноване лікування (антилейкотрієновий препарат та ІГКС) було ефективнішим у 6,7 рази ( $CI_{95\%}$  2,5–17,8), ніж терапія антилейкотрієновим препаратом, та у 83 рази вище ( $CI_{95\%}$  9,9–667,9), ніж ІГКС.

## Висновки

1. Як монотерапія антилейкотрієновий препарат ефективно контролює перебіг БА у 44,2 % хворих 6–7 років, і лише 24,1 % дітей потребують комбінованого лікування.

2. Антилейкотрієновий препарат як монотерапія показаний дітям 6–7 років із легкою персистуючою БА при сироваткових рівнях ЛТ від 500 до 1000 пг/мл. При рівні ЛТ нижче від 500 пг/мл доцільно при-

значати як протизапальне лікування ІГКС, а вище від 1000 пг/мл — комбінацію антилейкотрієнового препарату та ІГКС, тривалість терапії має бути 3–6 місяців і більше.

3. Пацієнтам із вперше встановленою БА для призначення базового лікування доцільно провести оцінку ступеня активності запалення за допомогою визначення рівнів лейкотрієнів  $C_4/D_4/E_4$ .

## Список літератури

1. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (пересмотр 2011 г.). — М.: Атмосфера, 2011. — 108 с.
2. Княжеская Н.П. Применение антагонистов лейкотриеновых рецепторов в длительной терапии больных бронхиальной астмой / Н.П. Княжеская // Укр. пульмонолог. журн. — 2011. — № 1. — С. 58-60.
3. Моногарова Н.Е. Улучшение результатов лечения больных с бронхиальной астмой на фоне лечения монтелукастом / Н.Е. Моногарова // Астма та алергія. — 2013. — № 1. — С. 71-76.
4. Охотникова Е.Н. Особенности течения и лечения бронхиальной астмы у детей раннего возраста / Е.Н. Охотникова // Совр. педиатрия. — 2009. — № 2(24). — С. 32-39.
5. Пухлик Б.М. Довідник з алергології / Б.М. Пухлик. — К.: Доктор-Медіа, 2011. — 28 с.
6. Чернышева О.Е. Современные представления о патогенезе бронхиальной астмы / О.Е. Чернышева, Е.И. Юлиш // Совр. педиатрия. — 2010. — № 2(30). — С. 67-71.

7. Cowan D.C. Effects of steroid therapy of inflammatory cell subtypes in asthma / D.C. Cowan, J.O. Cowan, R. Palmay // Thorax. — 2010. — Vol. 65, № 5. — P. 384-390.

8. Global strategy for the diagnosis and management of asthma in children 5 years and younger / S.E. Pedersen, S.S. Hurd, R.F. Lemanske // Pediatr. Pulmonol. — 2011. — Vol. 46. — P. 1-17.

9. International consensus on (ICON) pediatric asthma / N.G. Papadopoulos, H. Arakawa, K.H. Carlsen [et al.] // Allergy. — 2012. — Vol. 67(8). — P. 976-997.

10. Japanese guideline for childhood asthma / T. Nishimuta, N. Kondo, Y. Hamasaki [et al.] // Allergol. Int. — 2011. — Vol. 60(2). — P. 147-149.

11. Montelukast more than a cysteinyl leukotriene receptor antagonist? / G.R. Tintinger, C. Feldman, A.J. Theron [et al.] // The Scientific World J. — 2010. — Vol. 10. — P. 2403-2413.

12. Montelukast versus inhaled corticosteroids in the management of pediatric mild persistent asthma / A. Scaparrotta, S. Di Pillo, M. Attanasi [et al.] // Multidiscip. Respir. Medicine. — 2012. — Vol. 7(1). — P. 13-21.

13. Montuschi P. Role of Leukotrienes and Leukotriene Modifiers in Asthma / P. Montuschi // Pharmaceuticals. — 2010. — Vol. 3, № 6. — P. 1792-1811.

14. Role of Leukotriene antagonists and antihistamines in treatment of allergic rhinitis and asthma comorbidity / A. Baccigliu, A. Yorgancioglu, C. Cingi [et al.] // J. Med. Updates. — 2013. — Vol. 3(1). — P. 34-39.

15. Szefer S.J. Lessons learned from variation in response to therapy in clinical trials / S.J. Szefer, R.J. Martin // J. Allergy Clin. Immunol. — 2010. — Vol. 125, № 2. — P. 285-292.

Отримано 08.12.14 ■

Недельская С.Н., Раскина Е.В., Кузнецова Е.Д.  
Запорожский государственный медицинский университет

## СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ВЫБОРУ БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ ЛЕГКОЙ ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

**Резюме. Цель работы:** усовершенствовать лечение легкой персистирующей бронхиальной астмы на основании разработки дифференциальной программы противовоспалительной терапии. Из 120 детей сформированы 3 группы в зависимости от эффективной базисной терапии (антилейкотриеновый препарат, флутиказона пропионат или их комбинация), которая позволяла достичь контроля над заболеванием.

**Результаты.** Наиболее высокие концентрации лейкотриенов  $C_4/D_4/E_4$  в сыворотке наблюдались у детей 3-й группы, даже после лечения они были выше, чем у детей контрольной группы. При уровне лейкотриенов 500–1000 пг/мл шансы достичь контроля над бронхиальной астмой с помощью антилейкотриенового препарата были в 5,9 раз выше в сравнении с ингаляционными глюкокортикостероидами (95% доверительный интервал 2,01–18,2). При концентрации лейкотриенов ( $C_4/D_4/E_4$ ) свыше 1000 пг/мл максимально эффективным оказалось комбинированное лечение по сравнению с антилейкотриеновым препаратом (отношение шансов (OR) = 6,7; CI<sub>95%</sub> 2,5–17,8) и флутиказона пропионатом (OR = 83,3; CI<sub>95%</sub> 9,9–667,9).

**Выводы.** Антилейкотриеновый препарат в качестве монотерапии показан детям 6–7 лет с легкой персистирующей бронхиальной астмой при сывороточных уровнях лейкотриенов от 500 до 1000 пг/мл. При уровне лейкотриенов ниже 500 пг/мл целесообразно назначать флутиказона пропионат, выше 1000 пг/мл — комбинацию антилейкотриенового препарата и ингаляционного глюкокортикостероида.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, ингаляционные глюкокортикостероиды, антилейкотриеновые препараты, дети.

Nedelska S.M., Kuznietsova O.D., Raskina K.V.  
Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, Ukraine

## CURRENT APPROACHES TO THE CHOICE OF BASIC THERAPY FOR MILD PERSISTENT BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN

**Summary. Objective of the Study:** improving the treatment of mild persistent bronchial asthma based on the development of differential program for antiinflammatory therapy. Of 120 children we have formed 3 groups depending on the effective basic therapy (leukotrien modifier, fluticasone propionate or their combination), which made it possible to achieve control of the disease.

**Results.** The highest concentrations of leukotrienes in blood serum were observed in children of the 3rd group, they were higher even after treatment, than in children from the control group. At the level of leukotrienes from 500 to 1000 pg/ml chances of achieving bronchial asthma control using leukotrien modifier were 5.9 times higher compared with inhaled glucocorticosteroids (CI95% 2.01–18.2). And when the level of leukotrienes ( $C_4/D_4/E_4$ ) exceeded 1000 pg/ml, combination therapy is more effective than treatment with leukotrien modifier (odds ratio (OR) = 6.7; CI95% 2.5–17.8) and fluticasone propionate (OR = 83.3; CI95% 9.9–667.9).

**Conclusions.** Leukotrien modifier as monotherapy is indicated to 6–7-year-old children with mild persistent bronchial asthma and serum levels of leukotrienes from 500 to 1000 pg/ml. At the level of leukotrienes below 500 pg/ml it is advisable to administer fluticasone propionate, above 1000 pg/ml — combination of leukotrien modifier and inhaled corticosteroid.

**Key words:** bronchial asthma, inhaled glucocorticosteroids, leukotrien modifiers, children.