

ВИВЧЕННЯ КЛІНІЧНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ

*Литвинець Людмила Ярославівна, Професор, Кафедра педіатрії; Івано-Франківський національний медичний університет, Україна, Івано-Франківськ,
Литвинець-Голутяк Уляна Євгенівна, Доцент, Кафедра стоматології післядипломної освіти, Івано-Франківський національний медичний університет, Україна, Івано-Франківськ,
Литвинець Владислава Євгенівна, Асистент, Кафедра урології, Івано-Франківський національний медичний університет, Україна, Івано-Франківськ,
Косило Наталія Володимирівна, Доцент, Кафедра мовознавства, Івано-Франківський національний медичний університет, Україна, Івано-Франківськ*

DOI: https://doi.org/10.31435/rsglobal_wos/30042020/7043

ARTICLE INFO

Received: 25 February 2020
Accepted: 11 April 2020
Published: 30 April 2020

KEYWORDS

bronchial asthma,
children,
clinical symptoms,
therapy.

ABSTRACT

The analyse of characteristics of severe the clinical process in children with the bronchial asthma and valuation of the effectiveness therapy was realized. The patients received standart therapy, bioelemental complex Drops Beresh Plus and Licopid. 167 children with the bronchial asthma where examined in allergic department of regional children's hospital of Ivano-Frankivsk. In patients who received standart therapy and Drops Beresh Plus and Licopid days and night symptoms and the effectiveness of the physical activity where more during the month after stationary treatment ($P<0,05$). These positive effect was during long-term observation ($P<0,05$).

Citation: Литвинець Л. Я., Литвинець-Голутяк У. Є., Литвинець В. Є., Косило Н. В. (2020) Vyvchennia Klinichnoi Efektyvnosti Kompleksnoi Terapii u Ditei, Khvorykh na Bronkhialnu Astmu. *International Academy Journal Web of Scholar*. 4(46). doi: 10.31435/rsglobal_wos/30042020/7043

Copyright: © 2020 Литвинець Л. Я., Литвинець-Голутяк У. Є., Литвинець В. Є., Косило Н. В. This is an open-access article distributed under the terms of the **Creative Commons Attribution License (CC BY)**. The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) or licensor are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

Вступ. Бронхіальна астма на сьогодні залишається одним з найпоширеніших хронічних захворювань респіраторного тракту дитячого віку. У всьому світі спостерігається постійне зростання алергологічних захворювань, серед яких бронхіальна астма (БА) впевнено займає одне із провідних місць. [1, 2]. За даними ВООЗ, у світі від симптомів БА страждає близько 300 млн. людей [2, 3]. Враховуючи серйозність медичних, соціальних і економічних аспектів даної проблеми, питанням розробки ефективних методів діагностики, лікування та профілактики БА у дітей приділяється значна увага з боку клінічної медицини [3, 4]. Згідно з рекомендаціями міжнародних узгоджувальних документів (Pocket Guide For Asthma Management And Prevention In Children (GINA, 2006-2019), PRACTALL (Practical Allergology) Pediatric Asthma Group, 2012) [3, 4], доцільно розглядати гетерогенність клінічних проявів БА та їх відповідь на проведену терапію з точки зору фенотипу – сукупності характеристик, які виникають в результаті взаємодії між генетичними властивостями організму і факторами оточуючого середовища [GINA, 2019]. На сьогодні не викликає сумніву той факт, що поряд із генетичною схильністю більшість захворювань, в тому числі і БА має хімічне походження і розвивається внаслідок дефіциту, надлишку або дисбалансу макро- та мікроелементів в організмі [5, 6, 7]. Адже у таких дітей із харчування виключені облігатні та значимі елементи-алергени, а найчастіше, це фрукти, овочі, риба, молоко. Пов'язано, насамперед, це з тим, що хімічні елементи виконують не тільки структурну функцію, але і є активними центрами практично всіх ферментів, гормонів,

антитіл і ін., тобто, впливають на велику кількість життєво важливих процесів у організмі дітей і регулюють їх [8, 9, 10]. Накопичені дані про підвищення ризику розвитку алергічних захворювань у дітей, зумовлених змінами мікрооточенням, впливом екологічно несприятливих факторів зовнішнього середовища, порушенням імунної відповіді на зовнішні і внутрішні антигени, що теж пов'язано із дисбалансом макро- та мікроелементів (МЕ) [11, 12]. Організм людини не синтезує більшість макро- та мікроелементів, або ж виробляє у недостатній кількості, не здатний запасати їх на тривалий час. На сьогодні відомо, що навіть субнормальна забезпеченість МЕ може призвести до подовження періоду реконвалесценції і до збільшення частоти загострень хронічних захворювань. Традиційна тактика обстеження дітей і призначення лікувально-профілактичних заходів не передбачає діагностики і корекції змін макро- і мікроелементного статусу, що може знизити ефективність лікування дітей і сприяти хронізації патологічного процесу. Однак, вивчення та використання цих знань при бронхіальній астмі у дітей залишається недостатнім і практично не затребуваним клініцистами.

Метою нашої роботи стало вивчення основних клінічних симптомів перебігу БА до і оцінка ефективності терапії із врахуванням виявлених порушень після корекції окрім стандартної терапії елементарним комплексом Краплі Береш Плюс та Лікопідом.

Матеріали і методи. Проведено комплексне обстеження 167 дітей шкільного віку, хворих на БА, що знаходились на стаціонарному лікуванні в алергологічному відділенні обласної дитячої клінічної лікарні м. Івано-Франківська упродовж 2014-2016 рр. На першому етапі здійснено обстеження 167 дітей віком від 10 до 18 років, хворих на БА в стадії загострення. Діагноз верифікували згідно Протоколу діагностики і лікування БА у дітей (№ 868 від 08.10 2013 р.). Середній вік хворих дітей становив $(11,2 \pm 0,4)$ років, серед них 96 (54,5 %) хлопчиків та 71 (45,5 %) дівчинка. На другому етапі сформовано 3 групи в залежності від запропонованої медикаментозної корекції, а саме, у 49 запропоновано терапію для контролю згідно Протоколу діагностики та лікування БА у дітей – стандартна терапія (СТ); у 50 – окрім СТ запропоновано застосування Крапель Береш Плюс (КБП) за наступною схемою: у випадку маси тіла 20-40 кг – 20 крапель 2 рази на добу, якщо ж маса тіла більша 40 кг – по 20 крапель 3 рази на день упродовж 8 тижнів; 58 дітей отримували СТ+КБП та Лікопід у наступному дозуванні: 1 мг 1 раз на добу упродовж 10 днів та наступним курсом у такому ж дозуванні через 3 місяці. В даному аспекті складає інтерес застосування препарату Краплі Береш Плюс виробництва АТ “Береш Фарма” (Венгрія), який містить більшість основних мікроелементів. Застосування препарату забезпечить поступлення в організм необхідної кількості мікроелементів, що сприятиме нормальному функціонуванню імунної системи при загостренні БА. Препарат лікопід (фармкомпанія “Zdravo”) містить глюкозамінілмураміддипептид, є модулятором всіх ланок вродженої імунної системи з мінімальним антигенним навантаженням.

Проведено порівняльний аналіз клінічних даних: до початку терапії із включенням в її комплекс КБП та лікопиду, після виписки зі стаціонару і упродовж тривалого спостереження (через 3 – 6 міс).

Усі пацієнти обстежувались після отримання інформативної згоди від дитини та її батьків у відповідності до вимог GCP. Описова статистика для кількісних показників представлена абсолютними і відносними величинами, стандартним відхиленням, середнім значенням і числом спостережень. Для якісних показників використовувались відсотки та вірогідність, визначена методом порівняння часток. Статистична обробка результатів дослідження здійснювалась за допомогою стандартної комп'ютерної програми Microsoft Excel та Statistica 7,0.

Результати та їх обговорення. Аналіз динаміки показників клінічної картини захворювання у дітей із БА в залежності від застосованої медикаментозної технології показав, що комплекс протокольної терапії (СТ) для контролю над БА індукував достовірне зменшення частоти денних (у 59,18% проти 71,43 % ($P < 0,01$)) та нічних (у 48,98 % проти 73,47 % ($P < 0,01$)) симптомів захворювання. Причому частота виникнення нічних симптомів ефективно регресувала вже на момент виписки дитини із стаціонару та ефективно контролювалася впродовж усього періоду спостереження. Поза тим, з 3-го місяця спостереження відзначали зниження під впливом СТ частоти загострень БА ($P < 0,01$), що, в свою чергу, супроводжувалося зростанням ступеня контролю над захворюванням від 53,06 % до 75,51 % ($P < 0,01$). Застосування терапії для контролю над захворюванням індукувало досягнення ремісії з позитивною динамікою основних показників функції зовнішнього дихання через $11 \pm 1,4$ днів. Водночас під впливом стандартної терапії не відмічено достовірних даних щодо зменшення

потреби у використанні β_2 -агоністів короткої дії (БАКД) та необхідності у позапланових зверненнях до алерголога. Такий терапевтичний підхід не був достатньо ефективним і щодо динаміки варіабельності бронхіальної прохідності та оптимізації фізичної активності пацієнтів із БА, які, ймовірно, слід розглядати як рефрактерні щодо лікування критерії. (табл.1). Доза ІГКС, що застосовувалась на початку та в кінці спостереження, відрізнялась незначно.

Таблиця 1. Динаміка клінічної симптоматики у дітей із бронхіальною астмою під впливом лікування різними варіантами терапії

Симптоми	До лікування ¹	Виписка із стаціонару ²	Тривале спостереження	
			через 3 міс ³	через 6 міс ⁴
1	2	3	4	5
Стандартна терапія n=49, (%)				
Частота денних симптомів	35 (71,43)	29 (59,18)	25 (51,02) P ₁₋₃ <0,05	24 (48,98) P ₁₋₄ <0,05
Кашель сухий, частий	32 (65,31)	20 (40,82) P ₁₋₂ <0,01	17 (34,69) P ₁₋₃ <0,01	15 (30,61) P ₁₋₄ <0,001
Частота нічних симптомів	36 (73,47)	24(48,98) P ₁₋₂ <0,01	20 (40,82) P ₁₋₃ <0,001	19 (38,78) P ₁₋₄ <0,001
Потреба у застосуванні БАКД	18 (36,73)	14 (28,57)	12 (24,49)	13 (26,53)
Наявність нічного сухого кашлю	40 (81,63)	32 (65,31) P ₁₋₂ <0,05	25 (51,02) P ₁₋₃ <0,001	24 (48,98) P ₁₋₄ <0,001 P ₂₋₄ <0,05
Зростання бронхіальної прохідності	28 (57,14)	38 (77,55) P ₁₋₂ <0,05	40 (81,63) P ₁₋₃ <0,01	40 (81,63) P ₁₋₄ <0,01
Обмеження фізичної активності	27 (55,10)	25 (51,02)	24 (48,98)	23 (46,94)
Кількість позапланових візитів до алерголога	23 (46,94)	-	18 (36,73)	17 (34,69) P ₁₋₄ <0,05
Частота загострень	40 (81,63)	38 (77,55)	24 (48,98) P ₁₋₃ <0,001 P ₂₋₃ <0,01	22 (44,90) P ₁₋₄ <0,001 P ₂₋₄ <0,001
Зростання ступеня контролю	26 (53,06)	31 (63,27)	37 (75,51) P ₁₋₃ <0,05	38 (77,55) P ₁₋₄ <0,01 P ₂₋₄ <0,05
Зростання ОФВ1 (>20,0%) від вихідного	20 (40,82)	30 (61,22) P ₁₋₂ <0,01	31 (63,27) P ₁₋₃ <0,01	32 (65,31) P ₁₋₄ <0,01
Стандартна терапія + краплі Береш Плюс (n=50), %				
Частота денних симптомів	36 (72,00)	27 (54,00) P ₁₋₂ <0,05	24 (48,90) P ₁₋₃ <0,01	20 (40,00)* P ₁₋₄ <0,001 P ₂₋₄ <0,01
Кашель сухий, частий	32 (64,00)	19 (38,00) P ₁₋₂ <0,01	15 (30,00) P ₁₋₃ <0,001	14(28,00) P ₁₋₄ <0,001 P ₂₋₄ <0,01
Частота нічних симптомів	37 (74,00)	24 (48,00) P ₁₋₂ <0,01	19(38,00) P ₁₋₃ <0,001	19 (38,00) P ₁₋₄ <0,001
Потреба у застосуванні БАКД	19 (38,00)	13 (26,00)	12 (24,00) P ₁₋₃ <0,05	12 (24,00) P ₁₋₄ <0,05
Наявність нічного сухого кашлю	41 (82,00)	24(48,00)* P ₁₋₂ <0,001	23 (46,00)* P ₁₋₃ <0,001	19 (38,00)* P ₁₋₄ <0,001
Зростання бронхіальної прохідності	28 (56,00)	40 (80,00) P ₁₋₂ <0,01	42 (84,00) P ₁₋₃ <0,01	42 (82,00) P ₁₋₄ <0,01
Обмеження фізичної активності	30 (60,00)	23 (46,00)*	20 (40,00)* P ₁₋₃ <0,05	20 (40,00) * P ₁₋₄ <0,05
Кількість позапланових візитів до алерголога	26 (52,00)	-	13 (26,00)* P ₁₋₃ <0,01	10 (20,00)* P ₁₋₄ <0,001
Частота загострень	41 (82,00)	28 (56,00)* P ₁₋₂ <0,01	21 (42,00)* P ₁₋₃ <0,001	20 (40,00) P ₁₋₄ <0,001 P ₂₋₄ <0,01

Продовження таблиці 1.

1	2	3	4	5
Зростання ступеня контролю	27 (54,00)	35 (70,00) P ₁₋₂ <0,05	39 (78,00) P ₁₋₃ <0,01	40 (80,00) P ₁₋₄ <0,01 P ₂₋₄ <0,01
Зростання ОФВ1 (>20,0 %) від вихідного	20 (40,00)	32 (64,00) P ₁₋₂ <0,01	35 (70,00) P ₁₋₃ <0,05	37 (74,00)* P ₁₋₄ <0,05
Стандартна терапія + краплі Береш Плюс + Лікопід (n=58), %				
Частота денних симптомів	42 (72,20)	29 (50,06) P ₁₋₂ <0,001	26 (44,83) P ₁₋₃ <0,001	23 (39,66) P ₁₋₄ <0,001
Кашель сухий, частий	38 (65,52)	19 (32,76) P ₁₋₂ <0,001	17 (29,31) P ₁₋₃ <0,001	16 (27,59) P ₁₋₄ <0,001
Частота нічних симптомів	43 (74,14)	24 (41,38) ^Λ P ₁₋₂ <0,001	22 (37,93) P ₁₋₃ <0,001	21 (36,21) P ₁₋₄ <0,001
Потреба у застосуванні БАКД	20 (34,48)	14 (24,14)	14 (24,14)	13 (22,41)
Наявність нічного сухого кашлю	47 (81,03)	24 (41,38) ^ο P ₁₋₂ <0,001	23 (39,66) P ₁₋₃ <0,001	22 (37,93) ^ο P ₁₋₄ <0,001
Зростання бронхіальної прохідності	32 (55,17)	49 (84,48) P ₁₋₂ <0,001	50 (86,21) P ₁₋₃ <0,001	49 (84,48) P ₁₋₄ <0,001
Обмеження фізичної активності	33 (56,90)	26 (44,83)	22 (37,93) P ₁₋₃ <0,05	17 (29,31) ^{οΛ} P ₁₋₄ <0,001 P ₂₋₄ <0,01
Кількість позапланових візитів до алерголога	32 (55,17)	-	12 (20,69) P ₁₋₃ <0,001	11 (18,97) P ₁₋₄ <0,001
Частота загострень	48 (82,76)	32 (55,17) ^ο P ₁₋₂ <0,001	24 (41,38) P ₁₋₃ <0,001 P ₂₋₃ <0,01	23 (39,66) P ₁₋₄ <0,001 P ₂₋₄ <0,01
Зростання ступеня контролю	31 (53,45)	44 (75,86) ^ο P ₁₋₂ <0,01	48 (82,76) P ₁₋₃ <0,001	51 (87,93) ^ο P ₁₋₄ <0,001 P ₂₋₄ <0,01
Зростання ОФВ1 (>20,0 %) від вихідного	24 (41,38)	33 (56,90) P ₁₋₂ <0,01	43 (74,14) ^ο P ₁₋₃ <0,05 P ₂₋₃ <0,05	45 (77,59) ^ο P ₁₋₄ <0,01 P ₂₋₄ <0,01
Примітки:	1. P – вірогідність різниці показників до (1), після (2) лікування та при тривалому спостереженні через 3 (3) та через 6 (4) місяців 2. * – вірогідність різниці показників по відношенню до величин у пацієнтів із застосуванням стандартної терапії та стандартної терапії у поєднанні із краплями Береш Плюс, ^ο – стандартною терапією та стандартною терапією в поєднанні із краплями Береш Плюс і лікопідом; ^Λ – стандартною терапією в поєднанні із краплями Береш Плюс та стандартною терапією в поєднанні із краплями Береш Плюс і лікопідом (P<0,05)			

У групі пацієнтів, які в комплексі лікування окрім стандартної терапії отримували Краплі Береш Плюс, відмічено вірогідне зменшення кількості дітей, у яких денні та/або нічні симптоми реєструвались більше 1 разу на місяць вже при виписці із стаціонару (P<0,05). Причому такий позитивний ефект був стійко закріплений впродовж тривалого періоду спостереження. Під впливом такого терапевтичного підходу відмічали й вірогідне підвищення толерантності пацієнтів із БА до фізичного навантаження. Так, на початку терапії обмеження фізичних навантажень спостерігалось у 60,0 %, а через 3-6 місяців лікування – лише у 40,0 % пацієнтів (P<0,05). Причому щодо впливу на фізичну активність комбінована терапія із включенням КБП виявилася вірогідно ефективнішою від СТ (P<0,05). Поза тим, серед пацієнтів, які в комплексі терапії отримували КБП, впродовж усього періоду тривалого спостереження відмічалась стійка тенденція до зменшення кількості хворих, що потребували позапланових візитів до алерголога (P<0,05). Причому у цьому аспекті вибраний терапевтичний ефект був значно ефективнішим від СТ (P<0,05). Застосування поєднаного лікування із включенням КБП у пацієнтів з БА призвів до зростання ступеня контролю над захворюванням. Так, якщо на початку лікування БА була контрольована лише у 54,0% пацієнтів, то через 3 місяці спостереження вдалося досягнути контролю у 78,0%, а через 6 місяців – у 80,0% пацієнтів (P<0,05). Зростання контролю проявлялося у вірогідному зменшенні частоти загострень (P<0,05), зниженні з 3-го місяця потреби пацієнтів у використанні бронхолітиків короткої дії (24,0 % проти 38,0 %) (P<0,05) в

основному за рахунок зниження потреби в додаткових ранкових інгаляціях, у вірогідному збільшенні в процесі спостереження прохідності бронхів (показника ОФВ1) ($P < 0,05$).

У пацієнтів, комплекс терапії яких включав окрім стандартної терапії КБП та лікопід, динаміка основних клінічних параметрів та перебігу захворювання була наближеною до такої у групі, що поєднувала прийом стандартної терапії з КПБ. Так, вже на момент виписки зі стаціонару у пацієнтів цієї групи відзначали вірогідний регрес денної і нічної симптоматики ($P < 0,05$), зростання бронхіальної прохідності ($P < 0,05$), зменшення потреби у призначенні БАКД ($P < 0,05$) та, відповідно, підвищення контролю над захворюванням ($P < 0,05$). Поза тим, доповнення терапевтичного комплексу СТ+КБП лікопідом індукувало вірогідно швидший регрес нічних симптомів ($P < 0,05$) та ефективніше покращення фізичної активності пацієнтів ($P < 0,05$).

Слід зазначити, що комплаєнс пацієнтів був достатньо високим на 2 та 3 візитах (через 3 та 6 міс.) і склав близько 72 %.

Таким чином, нами відзначена позитивна динаміка клінічних симптомів у всіх пацієнтів, які отримували комбіновану терапію у порівнянні із хворими, що лікувались за протоколом, однак повного контролю БА у частини хворих досягти не вдалось: чим тяжчий перебіг, тим трудніше досягти оптимального результату. Ефект від запропонованого лікування у більшості випадків виявлявся уже в перші 3 міс. лікування і залишався стабільним в подальшому на фоні лікування, забезпечуючи позитивну динаміку та нормалізацію функції зовнішнього дихання.

Висновки. 1. Отримані нами дані дають підстави вважати, що у дітей, які в комплексі лікування бронхіальної астми отримали краплі Береш Плюс та лікопід у порівнянні із пацієнтами, що знаходились на базисній терапії, суттєво збільшились шанси ефективного контролю захворювання.

2. Переваги препарату краплі Береш Плюс на сьогодні очевидні та не викликають сумнівів: він не токсичний навіть при тривалому прийомі, має індивідуальні дозування в залежності від маси тіла. У лікуванні пацієнтів з бронхіальною астмою до базисної терапії рекомендується застосування комплексного препарату краплі Береш Плюс у віковому дозуванні.

3. Бактеріальний імуномодулятор лікопід, здійснює мінімальне антигенне навантаження у запропонованому дозуванні, володіючи низьким ризиком виникнення токсичних реакцій і поряд з цим широким терапевтичним коридором нормального функціонування вродженої імунної системи у дітей, хворих на бронхіальну астму.

ЛІТЕРАТУРА

1. Asthma /US EPA [Internet]. US EPA. 2019 [cited 29 October 2019]. Available from: http://www.epa.gov/asthma/pfds/asthma_fact_sheet_en.pdf
2. Fernandes S, Riberio de Andrade C, Camargos P, Ibiapina C. Epidemiological trends of allergic diseases in adolescents. J Bras Pneumon. 2017; 43(5): 368-72.
3. Рекомендации Глобальной инициативы по борьбе с бронхиальной астмой (Global Initiative for Asthma, GINA). Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. 2018; 34(5-6): 56-63.
4. Muraro A, Lemanske R, Hellhgs P, Akdis C et al. Precision medicine in patients with allergic diseases: Airway diseases and atopic dermatitis-PRACRALL document of the European Academy of Allergy and Clinical immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2016; 137(5):1347-1358.
5. Litvinets L. Clinical Significance of Gene Polymorphism of Xenobiotic Detoxification in Children with Bronchial Asthma. European Journal of Biomedical. 2017; 1:16-19.
6. Уманец Т. Клініко-анамнестичні особливості фенотипів бронхіальної астми у дітей. Перинатологія і педіатрія. 2011; 2(46): 69-71.
7. Уманец Т.Р. Бронхиальная астма и аллергический ринит: пути оптимизации комплаенса и эффективности лечения. Астма та алергія. 2015; 1:61-64.
8. Юдина Л.В. Внимание: не пропустите астму! Новости медицины и фармации. 2011; 3(353):6-7.
9. Колоскова О., Безруков Л., Шахова О. Клініко-імунологічні особливості перебігу бронхіальної астми у підлітків за результатами багаторічного динамічного спостереження. Современная педіатрія. 2018; 2(90):31-36.
10. Klymenko V, Kpzhyna O, Zemliansky K. Prevalence of Bronchial Asthma Symptomatic Manifestation among Children of Kharkiv. Світ медицини та біології. 2019; 2(68):61-65.
11. Ярошук Л. Можливості прогнозування та фактори ризику тяжкого перебігу бронхіальної астми у дітей. Астма та алергія. 2015; 2:47-52.
12. Клименко В, Кожина О. Прогнозування тяжкого перебігу бронхіальної астми у дітей. Здоров'я дитини. 2019; 14(5): 33-37.