

©Ю. К. Ботьбот, М. В. Калічевська, Т. А. Бордій

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

ЦИТОПРОТЕКТОРНА ТЕРАПІЯ ПРИ ПАТОЛОГІЇ ВЕРХНЬОГО ВІДДІЛУ ТРАВНОГО ТРАКТУ В ДІТЕЙ ІЗ БРОНХІАЛЬНОЮ АСТМОЮ

ЦИТОПРОТЕКТОРНА ТЕРАПІЯ ПРИ ПАТОЛОГІЇ ВЕРХНЬОГО ВІДДІЛУ ТРАВНОГО ТРАКТУ В ДІТЕЙ ІЗ БРОНХІАЛЬНОЮ АСТМОЮ. У статті наведено результати вивчення клініко-імунологічної ефективності використання цитопротекторного препарату на основі сукральфату в комплексному лікуванні патології верхніх відділів травного тракту (ВВТТ) у дітей із бронхіальною астмою (БА). У дослідження включено 78 дітей з БА і супутньою патологією ВВТТ. Рандомізація виконувалась методом пар-копій у 2 групи: I група – 39 дітей, які додатково до стандартної терапії патології ВВТТ, що проводилася згідно з чинним протоколом МОЗ України, з 2-го тижня лікування протягом 28 днів отримували сукральфат; II група – 39 дітей, які отримували тільки стандартну терапію. Групу порівняння склали 42 дитини з БА без патології ВВТТ. Клінічна ефективність оцінювалась на підставі динаміки клінічних симптомів, тривалості ремісії патології ВВТТ та показників контролю БА протягом 12 місяців після закінчення курсу лікування, імунологічна – за динамікою показників вмісту IFN- γ , IL-4, IL-5, IL-13 в сироватці крові до і після лікування. Показано, що за наявності патології ВВТТ астма в дітей перебігає більш тяжко і супроводжується зниженням рівня контролю симптомів, підвищенням сироваткових концентрацій IFN- γ , IL-4, IL-5 і IL-13 порівняно з дітьми з БА без патології ВВТТ. Включення пролонгованої цитопротекторної терапії з використанням сукральфату в комплекс лікувальних заходів при патології ВВТТ у дітей з БА сприяє збільшенню тривалості ремісії патології ВВТТ, поліпшенню параметрів контролю БА, зниженню рівнів прозапальних цитокінів у сироватці крові.

ЦИТОПРОТЕКТОРНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ПАТОЛОГИИ ВЕРХНЕГО ОТДЕЛА ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОГО ТРАКТА У ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ. В статье представлены результаты изучения клинико-иммунологической эффективности использования цитопротекторного препарата на основе сукральфата в комплексном лечении патологии верхних отделов пищеварительного тракта (ВОПТ) у детей с бронхиальной астмой (БА). В исследование включено 78 детей с БА и сопутствующей патологией ВОПТ. Рандомизация исполнялась методом пар-копий в 2 группы: I группа – 39 детей, которые дополнительно к стандартной терапии патологии ВОПТ, проводившейся согласно действующему протоколу МЗ Украины, со 2-й недели лечения на протяжении 28 дней получали сукральфат; II группа – 39 детей, получавших только стандартную терапию. Группу сравнения составили 42 ребенка с БА без патологии ВОПТ. Клиническая эффективность оценивалась на основании динамики клинических симптомов, длительности ремиссии патологии ВОПТ, показателей контроля БА на протяжении 12 месяцев после окончания курса лечения, иммунологическая – по динамике показателей содержания IFN- γ , IL-4, IL-5, IL-13 в сыворотке крови до и после лечения. Показано, что при наличии патологии ВОПТ астма у детей протекает более тяжело и сопровождается снижением уровня контроля симптомов, повышением сывороточных концентраций IFN- γ , IL-4, IL-5 и IL-13 по сравнению с детьми с БА без патологии ВОПТ. Включение пролонгированной цитопротекторной терапии с использованием сукральфата в комплекс лечебных мероприятий при патологии ВОПТ у детей с БА способствует увеличению длительности ремиссии патологии ВОПТ, улучшению параметров контроля БА, снижению уровней провоспалительных цитокинов в сыворотке крови.

CYTOPROTECTIVE THERAPY IN PATHOLOGY OF UPPER GASTROINTESTINAL TRACT IN CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA. The article presents the results of a study of clinical and immunological efficiency of cytoprotective therapy with sucralfate in children with bronchial asthma (BA) and concomitant pathology of upper part of gastrointestinal tract (UPGIT). 78 children suffering BA and concomitant pathology of UPGIT were observed. Randomization was performed with method of pairs-copies in 2 groups: I group is 39 children who received sucralfate during 2nd week of treatment for 28 days, in addition to standard therapy of the pathology of UPGIT, conducted according to current protocol (order of Ministry of Health of Ukraine № 438 from 26.05.2010). II group is 39 children who underwent standard therapy only. The group of comparison included 42 children with BA without pathology of UPGIT. Clinical efficiency was estimated on the bases of clinical dynamics, duration of remission of pathology of UPGIT, asthma control during following 12 months after treatment, immunological – on the dynamics of serum levels of IFN- γ , IL-4, IL-5, IL-13 before and after treatment. BA in children with pathology of UPGIT had more severe course and worse control. increased level serum levels of IFN- γ , IL-4, IL-5, IL-13 was found as compared to children with BA without pathology of UPGIT. Addition of cytoprotective therapy with sucralfate to complex treatment of pathology of UPGIT in children with BA leads to prolongation of remission of UPGIT pathology, improvement of asthma control, decrease serum levels of proinflammatory cytokines.

Ключові слова: діти, бронхіальна астма, патологія верхніх відділів травного тракту, сукральфат.

Ключевые слова: дети, бронхиальная астма, патология верхних отделов пищеварительного тракта, сукральфат.

Key words: children, bronchial asthma, pathology of upper part of gastrointestinal tract, sucralfate.

ВСТУП. В останні роки відзначається неухильне зростання поширеності як алергічних захворювань, так і хронічної патології органів травлення в дитячо-

му віці. При цьому частота виявлення патології верхніх відділів травного тракту (ВВТТ) у дітей із бронхіальною астмою (БА) вища, ніж у популяції, і складає

від 50 до 100 % [1–3]. За наявності коморбідних захворювань з боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ) відзначається більш тяжкий перебіг БА з погіршенням контролю її симптомів [2, 4, 5]. Стандартні схеми лікування патології ВВТТ у дітей з БА не завжди ефективні. Це може бути пов'язано не тільки з інфекційним генезом даної патології, але й із послабленням захисних властивостей слизової оболонки травного тракту внаслідок гіпоксії [4, 6], тривалого приймання глюкокортикостероїдів і β_2 -агоністів при недостатньому контролі симптомів БА, а також підвищенням внутрішньочеревного тиску через хронічний кашель, що сприяє посиленню гастроєзофагального рефлюксу [1]. В роботах Л. М. Михальнової і співавт. показано, що при БА відбувається морфологічна перебудова слизової оболонки шлунка, ідентична змінам слизової оболонки в бронхах. При цьому ступінь змін слизової оболонки ВВТТ прямо пропорційний тяжкості перебігу та рівню контролю симптомів БА [7].

Враховуючи провідні механізми формування та підтримки запалення слизової оболонки травного тракту при БА, перспективним напрямком в лікуванні захворювань ВВТТ у даного контингенту хворих є цитопротекторна терапія.

Метою дослідження було підвищення ефективності лікування і довгострокового контролю симптомів БА у дітей шляхом оптимізації терапії супутньої патології ВВТТ із використанням цитопротекторних препаратів на основі результатів комплексного клініко-імунологічного дослідження.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. У дослідження було включено 78 дітей та підлітків віком від 6 до 18 років з БА і супутньою патологією ВВТТ (основна група) та 42 дитини з БА без патології ВВТТ (група порівняння). Дітей, які перебували у нападному періоді БА, а також тих, що мали загострення іншої (не ШКТ) супутньої хронічної патології, в дослідження не включали. Для оцінки ефективності цитопротекторної терапії на перебіг і контроль БА всі діти були розділені методом пар-копій на 2 групи, порівняні за віком, тяжкістю перебігу та ступенем контролю симптомів БА, а також за структурою патології ВВТТ. I групу склали 39 дітей, які додатково до стандартної терапії патології ВВТТ з 8-го дня лікування протягом наступних 28 днів отримували сукральфат згідно з інструкцією виробника (по 0,5–1 г 4 рази на день за 30 хв до їди і на ніч). Даний препарат є безпечним і дозволеним до застосування в дитячому віці. Цитопротекторна дія сукральфату зумовлена його здатністю підвищувати синтез простагландинів у слизовій оболонці, зв'язувати пепсин і лізолецитин, активізувати трофічні процеси і прискорювати процеси регенерації, покращуючи мікроциркуляцію в слизовій оболонці [8, 9]. II групу склали 39 дітей, які отримували тільки стандартну терапію. Стандартна терапія проводилась згідно з наказом МОЗ України № 438 від 26.05.2010 р. і включала ерадикаційну терапію (при виявленні інфекції *H. pylori*), антацидні або антисекреторні препарати, прокінетики та пробіотики.

Ефективність використання цитопротекторної терапії сукральфатом в комплексному лікуванні патології ВВТТ у дітей з БА оцінювалась на підставі дина-

міки клінічних симптомів патології ВВТТ, тривалості ремісії захворювань ШКТ, показників контролю БА, імунологічна – за динамікою показників вмісту IFN- γ та інтерлейкінів 4, 5 і 13 (IL-4, IL-5, IL-13) в сироватці крові. Контроль симптомів гастроінтестинальної патології та оцінка ступеня контролю БА проводилися до, після закінчення лікування і потім кожні 3 місяці. Тривалість катамнестичного спостереження склала 12 місяців. Вивчення сироваткових концентрацій IFN- γ та IL-4, IL-5, IL-13 проводилось методом ІФА (тест-набори Diaclone, Франція) до і через 7 днів після закінчення лікування патології ВВТТ. Референтні значення отримані при обстеженні 20 здорових дітей. Як критерії контролю БА використовувалися рекомендації Глобальної ініціативи щодо боротьби з БА (GINA, 2009). Рівень контролю оцінювався за даними тесту контролю БА в дітей (the Childhood Asthma Control Test – C-ACT). Для статистичної обробки отриманих даних застосовувався пакет прикладних програм STATISTICA 6.1.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. У структурі патології ВВТТ у дітей з БА найбільш часто зустрічалися хронічний гастрит (78,2 %), хронічний дуоденіт (71,8 %), виразкова хвороба цибулини дванадцятипалої кишки (24,4 %), гастроєзофагальна рефлюксна хвороба (37,2 %); поєднана патологія відзначалась у 76,9 % дітей.

Середня тривалість захворювання на БА у дітей із супутньою патологією ВВТТ була достовірно вищою, ніж у дітей без неї ((6,8 \pm 0,46) року проти (3,9 \pm 0,48) року, $p < 0,05$). При цьому тривалість захворювання на БА більше 3 років відзначалась у 83,3 % дітей основної групи і 52,4 % дітей групи порівняння ($p < 0,01$). В цілому при тривалості захворювання до 3 років частота уражень ВВТТ склала 39,4 %, тоді як при більш ніж 3-річній тривалості хвороби – 84,4 % ($p < 0,01$). Частота виявлення патології ШКТ залежала від тяжкості перебігу БА. Середньотяжкий і тяжкий персистуючий перебіг БА, що вимагає призначення тривалої гормональної базисної терапії, мав місце у 82 % дітей I групи і 62 % дітей II групи ($p < 0,05$).

Виявлено, що за наявності патології ВВТТ контроль симптомів астми був гіршим. Повний контроль симптомів БА на тлі базисної терапії відзначався тільки у 16,7 % дітей I групи, тоді як у дітей II групи – в 52,4 % випадків ($p < 0,01$). Частота денних і нічних симптомів БА, додаткового використання β_2 -агоністів короткої дії була достовірно вищою у дітей, які мали супутню патологію ВВТТ (табл. 1).

Застосування пролонгованої терапії сукральфатом в лікуванні ВВТТ у дітей з БА супроводжувалося більш ефективним купіруванням больового абдомінального синдрому в дітей I групи (94,9 %) порівняно з дітьми II групи (71,8 %) ($p < 0,01$).

Катамнестичне спостереження показало, що тривалість ремісії патології ВВТТ у дітей I групи становила (9,44 \pm 0,47) місяця, тоді як у II групі – (6,41 \pm 0,54) місяця ($p < 0,01$). Через 6 місяців ремісія зберігалась у 32 дітей (82 %) I групи і 18 дітей (46,2 %) II групи ($p < 0,01$). Через 9 місяців 28 дітей (71,8 %) I групи і лише 12 дітей (30,8 %) II групи не мали клінічних ознак запалення слизової оболонки ШКТ ($p < 0,01$). Та-

Таблиця 1. Динаміка показників контролю симптомів бронхіальної астми в дітей досліджуваних груп (M±m)

Показник		I група, n=39	II група, n=39	Група порівняння, n=42
Денні симптоми астми за місяць	До лікування	4,74±0,37 [#]	4,90±0,41 [#]	4,05±0,62
	Після лікування	2,82±0,25	4,90±0,41	–
	Через 3 місяці	2,62±0,25 [#]	2,49±0,24	2,48±0,38 [*]
	Через 6 місяців	2,64±0,25 [#]	2,74±0,23	2,21±0,34 [*]
	Через 9 місяців	1,77±0,18 [*]	2,85±0,25 [#]	2,0±0,31
	Через 12 місяців	1,72±0,19 [*]	2,87±0,34 [#]	1,67±0,26
Нічні симптоми астми за місяць	До лікування	2,28±0,28	2,31±0,21	0,88±0,14
	Після лікування	1,26±0,23	1,23±0,17	–
	Через 3 місяці	1,08±0,19	1,00±0,16 [#]	0,67±0,1
	Через 6 місяців	1,08±0,19	1,05±0,17	0,69±0,1
	Через 9 місяців	0,92±0,16	1,31±0,22 [#]	0,62±0,1
	Через 12 місяців	1,03±0,15 [*]	1,67±0,23 [#]	0,64±0,1 [*]
Потреба в застосуванні β ₂ -агоніста (інг/тиж.) за місяць	До лікування	8,64±0,65 [#]	8,77±0,61 [#]	5,57 ±0,86
	Після лікування	5,18±0,45	5,05±0,42	–
	Через 3 місяці	5,03±0,44 [#]	4,33±0,38	3,67±0,57 [*]
	Через 6 місяців	4,97±0,43 [#]	4,77±0,40 [#]	3,64±0,56 [*]
	Через 9 місяців	4,08±0,35	4,92±0,47 [#]	3,4±0,53 [*]
	Через 12 місяців	4,13±0,35 [*]	5,56±0,56 [#]	3,33±0,51 [*]

Примітки:

- 1.* – вірогідність відмінностей від показників II групи 95 % (p<0,05).
2. # – вірогідність відмінностей від показників групи порівняння 95 % (p<0,05).
3. ° – вірогідність відмінностей від початкових показників 99 % (p<0,01).

ким чином, пролонгована цитопротекторна терапія у дітей з патологією ВВТТ, що перебігала на тлі БА, позитивно впливала на клінічний перебіг хронічних захворювань шлунково-кишкового тракту, збільшуючи тривалість клінічної ремісії.

Відразу після лікування патології ВВТТ повний контроль симптомів БА відзначався у 38,5 % дітей I групи і 33,3 % II групи. Найбільше число дітей з контрольованим перебігом в обох групах спостерігалось до 6 місяця дослідження (48,7 і 41,0 % відповідно). Позитивна динаміка параметрів контролю симптомів БА відзначалась перш за все за рахунок зниження частоти денних симптомів, зменшення додаткового використання β₂-агоністів короткої дії і нічних симптомів. Загострення БА за період спостереження було у 3 дітей I групи, 5 дітей II групи і 3 дітей групи порівняння. Параметри контролю БА у дітей I групи наблизились до таких у дітей групи порівняння через 1 рік після закінчення цитопротекторної терапії. У II групі вже з 9-го місяця спостереження відзначено збільшення частоти денних і нічних симптомів БА. У цей же період у частини дітей II групи мало місце і відновлення симптоматики патології ВВТТ. У II групі, хоч і була відзначена тенденція до зниження потреби в додатковому використанні β₂-агоністів короткої дії, але протягом усього періоду спостереження відмічались достовірні відмінності від групи порівняння, що корелювало з показниками частоти нічних симптомів БА в даній групі (R=0,76, p<0,01).

Параметри функції зовнішнього дихання (ОФВ1 і ПСВ) та показники обмеження фізичної активності в групах не відрізнялись і в динаміці спостереження змінювались несуттєво.

Проведене дослідження показало, що наявність патології ВВТТ у дітей з БА супроводжується підвищенням рівня сироваткового IFN-γ. Так, рівень IFN-γ

у дітей I групи склав у середньому (9,08±0,47) пг/мл, II групи – (8,26±0,49) пг/мл, тоді як у групі порівняння цей показник був не тільки нижчим, ніж у дітей групи порівняння ((5,58±0,5) пг/мл), але й нижчим від показників групи контролю ((6,0±0,08) пг/мл). У дітей обох груп спостерігалось зростання концентрацій сироваткового IL-4, у середньому в 2 рази, відносно дітей групи порівняння (відповідно, (1,1±0,14) пг/мл, (0,98±0,1) пг/мл і (0,57±0,04) пг/мл, p<0,05). Сироваткові концентрації IL-5 та IL-13 були підвищеними, порівняно з контролем, у дітей обох досліджуваних груп (табл. 1). При цьому достовірної різниці між середніми значеннями даних показників у досліджуваних групах не було.

Після успішного лікування патології ВВТТ найбільший вплив ми виявили на сироваткові концентрації IFN-γ, рівень якого знизився в обох групах і мав достовірні відмінності від вихідних даних, наближаючись до показників здорових дітей (p<0,01).

В інтерлейкіновому профілі найбільш виражені зміни були відзначені для IL-13. Після закінчення лікування у дітей як I, так і II груп сироваткові концентрації IL-13 достовірно знижувались і були меншими, ніж у групі порівняння, наближаючись до показників здорових дітей. Рівень IL-5, при підвищенні його значеннях до лікування, після закінчення терапії в обох групах наближався до показників здорових дітей і був достовірно нижчим, ніж у дітей групи порівняння. Концентрація IL-4 в сироватці крові не зазнала значних змін протягом усього періоду спостереження в обох досліджуваних групах.

Зниження концентрацій IL-13 і IL-5 в динаміці лікування патології ВВТТ у дітей з БА може бути непрямим свідченням зменшення інтенсивності алергічного запалення в дихальних шляхах у міру зменшення запальних явищ у ШКТ.

ВИСНОВКИ. 1. За наявності патології ВВТТ БА у дітей перебігає більш тяжко і супроводжується нижчим рівнем контролю симптомів.

2. За наявності супутньої патології ВВТТ у дітей з БА відзначається підвищення вмісту в сироватці крові IFN- γ , а також IL-4, IL-5, IL-13, що непрямо вказує на більш високу інтенсивність процесів алергічного запалення.

3. Включення в комплекс лікувальних заходів при захворюваннях ВВТТ у дітей з БА пролонгованої цитопротекторної терапії (сукральфат протягом 4 тижнів з 8-го дня лікування) дозволяє збільшити тривалість ремісії захворювань ВВТТ, сприяє поліпшенню контролю симптомів БА і супроводжується нормалізацією рівня IFN- γ та істотним зменшенням концентрацій IL-5

і IL-13 (нижче показників дітей з БА без патології ВВТТ).

4. Результати дослідження дозволяють рекомендувати застосування 4-тижневого курсу лікування сукральфатом патології ВВТТ у пацієнтів з БА для досягнення більш стійкої та тривалої ремісії обох захворювань.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ. Враховуючи високу частоту виявлення супутньої патології ВВТТ у дітей, хворих на бронхіальну астму, перспективними є визначення чинників ризику формування патології ШКТ у хворих на БА, вивчення морфологічних особливостей ураження слизової оболонки травного каналу і провідних патогенетичних механізмів її пошкодження при БА з метою розробки оптимальних профілактичних та лікувальних заходів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Аршба С. К. Современные аспекты сочетанной патологии: бронхиальная астма и заболевания верхних отделов желудочно-кишечного тракта у детей / С. К. Аршба // Педиатрическая фармакология. – 2008. – № 5 (4). – С. 70–75.

2. Победьонна Г. П. Поширеність, особливості клініки і патогенезу бронхіальної астми, поєднаної з патологією органів травлення / Г. П. Победьонна, О. Г. Солоня // Вісник СумДУ. Серія Медицина. – 2007. – № 2. – С. 86–94.

3. Эрдес С. И. Функциональные особенности желудочно-кишечного тракта у детей с бронхиальной астмой / С. И. Эрдес, С. Ю. Наумов, И. В. Попова // Рос. педиатр. журнал. – 2005. – № 6. – С. 13–15.

4. Vieira W. A. The impact of asthma on the gastrointestinal tract (GIT) / W. A. Vieira, E. Pretorius // J. Asthma Allergy. – 2010. – № 3. – P. 123–130.

5. Пищевая аллергия и состояние верхних отделов желудочно-кишечного тракта у детей с atopической бронхиальной астмой / И. И. Балаболкин,

В. А. Филин, Ю. А. Разина [и др.] // Иммунология, аллергология, инфектология. – 2007. – № 2. – С. 40–48.

6. Кононов Л. В. Цитопротекция слизистой оболочки желудка: молекулярно-клеточные механизмы / Л. В. Кононов // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2006. – Т. 16, № 3. – С. 12–16.

7. Сравнительная морфология слизистой оболочки желудка у пациентов с бронхиальной астмой при ингаляционной глюкокортикостероидной терапии / Л. М. Михалева, Т. Г. Бархина, Н. Н. Щеголева [и др.] // Архив патологии. – 2013. – № 2. – С. 9–15.

8. Simon B. Sucralfate gel versus placebo in patients with non-erosive gastro-esophageal reflux disease / B. Simon, G. Ravelli, H. Goffin // Aliment. Pharmacol. Ther. – 1996. – № 10. – P. 441–446.

9. Guslandi M. Sucralfate gel for symptomatic chronic gastritis: multicentre comparative trial versus sucralfate suspension / M. Guslandi, S. Ferrero, M. Fusillo // Ital. J. Gastroenterol. – 1994. – № 26. – P. 442–445.

Отримано 11.02.15