

**Глюкокортикостероїдний вплив**  
(шифр)

**ВПЛИВ ХІМІЧНОЇ СТРУКТУРИ ПРЕПАРАТІВ  
ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОЇДІВ НА СТАН МІКРОФЛОРИ  
БРОНХОЛЕГНЕВОЇ СИСТЕМИ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ  
АСТМУ**

## ЗМІСТ

<b>ВСТУП</b> Актуальність -----	3
<b>Мета і завдання дослідження</b> -----	4
<b>РОЗДІЛ 1</b> Сучасні уявлення стосовно розвитку патологічного процесу при бронхіальній астмі у дітей-----	6
<b>1.1</b> Патогенетичні механізми розвитку бронхоконстрикції при бронхіальній астмі у дітей та значення у її етіопатогенезі патогенної та умовно патогенної мікрофлори-----	8
<b>1.2</b> Роль глюкокортикостероїдних препаратів у лікуванні бронхіальної астми у дітей та їх вплив на мікропейзаж бронхолегеневої системи при даному захворюванні-----	12
<b>РОЗДІЛ 2</b> Матеріали та методи дослідження-----	14
<b>РОЗДІЛ 3</b> Клінічна характеристика хворих-----	17
<b>РОЗДІЛ 4</b> Оцінка характеру мікропейзажу мокроти бронхолегеневої системи у дітей, які хворіють на бронхіальну астму -----	23
<b>РОЗДІЛ 5</b> Вплив глюкокортикостероїдів в залежності від їх хімічної структури на мікропейзаж мокроти дітей, хворих на бронхіальну астму в періоді загострення -----	26
<b>ВИСНОВКИ</b> -----	30
<b>СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ</b> -----	31
<b>АНОТАЦІЯ</b> -----	35
<b>ДОДАТКИ</b> -----	38

## **СПИСОК СКОРОЧЕНЬ**

ГКС- глюкокортикостероїди

БА- бронхіальна астма

МІК- мінімальна інгібуюча концентрація

ПР- преднізолон

Д- дексаметазон

МП- метилпреднізолон

П- полькортолон

Б- беклометазону дипропіонат

Ф- флутиказону пропіонат

ІД- імунодефіцит

## ВСТУП

**Актуальність.** Бронхіальна астма (БА) по розповсюдженості захворюваності, рівню смертності, економічним витратам займає одне з провідних місць серед дітей усіх вікових груп. [1, 5, 6, 9, 19,]. БА розглядають як самостійну нозологічну форму, при якій розвивається хронічне алергічне запалення, що супроводжується оборотною бронхіальною обструкцією і гіперреактивністю бронхів [3, 2, 5, 6, 8, 9, 11]. Для корекції хронічного алергічного запалення активно застосовуються сучасні схеми протоколів лікування [6, 17, 20, 21, 22, 23, 27], що включають застосування в схемі базисної терапії глюкокортикостероїди (ГКС).

Враховуючи той факт, що на сьогоднішній день, незважаючи на сучасні запропоновані схеми терапії БА (додаток 1) все ж таки не вдається тривало контролювати перебіг даного захворювання у дітей, а також встановлену роль чисельних мікроорганізмів в його прогресуванні [18, 29, 19, 14], актуальним є вивчення питання впливу основної терапії, яка застосовується при усіх ступенях тяжкості персистуючої БА, а також обов'язково у разі загострення – ГКС на стан мікрофлори бронхолегеневої системи у дітей, враховуючи їх хімічну структуру. Окрім того, важливим є визначення конкретної дози даних препаратів, яка б мала оптимальний вплив на перебіг даної патології, бо згідно рекомендаціям, наведеним у додатку 1 переважно використовуються низькі або високі дози ГКС.

Так, показано, що застосування низьких доз призводить до формування резистентності мікроорганізмів з подальшим розвитком ко-селекції штамів, а високі дози ведуть до формування вторинного імунодефіциту в бронхолегеневій системі за рахунок колонізації патогенною та умовно патогенною мікрофлорою і розвитком дизбіотичних процесів, що призводить до частих рецидивів та збільшення тяжкості перебігу захворювання. Результати дослідження DeGom E., показують, що деяким ГКС (преднізолон, беклометазон, дексаметазон) притаманна властивість надавати бактеріостатичну дію на

*S.aureus* и *E.coli* у дорослих пацієнтів з БА, а при тривалому пасивуванні в присутності мінімальних доз ГКС стимулюються культуральні властивості цих мікроорганізмів [10, 12, 28, 29]. Крім того, в умовах тривалого використання, особливо інгаляційно та у високих дозах, ГКС можуть виступати як фактор формування лікарняної стійкості мікроорганізмами (4, 10, 12).

Тому **метою даного дослідження** було вивчення мікропейзажу бронхолегеневої системи та впливу глюкокортикостероїдів в залежності від їх хімічної структури в середніх терапевтичних дозах на стан мікрофлори, висіяної з мокротиння дітей, які хворіють на бронхіальну астму.

Для реалізації даної мети визначили наступні **завдання дослідження**:

1. Оцінити мікропейзаж бронхолегеневої системи у дітей, хворих на БА, у період загострення.
2. Охарактеризувати хімічну структуру ГКС, що найбільш часто застосовуються в клінічній практиці та визначити її вплив на мікрофлору бронхолегеневої системи у дітей.
3. Визначити оптимальні дози препаратів ГКС при БА у дітей для застосування в комплексній терапії.

**Наукова новизна** полягає у тому, що у роботі вперше показано мікропейзаж бронхолегеневої системи при різних клінічних формах БА та визначено його особливості. Показано, що при усіх клінічних формах БА переважає грампозитивна флора та її асоціації з грамнегативною флорою, що підтверджує розвиток дизбіотичних процесів в бронхолегеневій системі. Роботою доведена ефективність застосування середньотерапевтичних доз ГКС, а також показано вплив на розвиток мікроорганізмів як грампозитивних так і грамнегативних та гриби роду *C. albicans* метил- та галогеновмісних сполучень в структурі ГКС, що дає змогу застосовувати їх в комплексній схемі терапії даного захворювання.

**Практична значущість отриманих результатів** - вивчення впливу метил- и галогеновмісних ГКС є перспективним для вибору препарату у комплексному лікуванні БА у дітей, подовження термінів розвитку ремісії,

зменшення побічної дії препаратів, ускладнень при тривалому лікуванні захворювання у данного контингенту дітей.

## РОЗДІЛ 1

### СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ СТОСОВНО РОЗВИТКУ ПАТОЛОГІЧНОГО ПРОЦЕСУ ПРИ БРОНХІАЛЬНІЙ АСТМІ У ДІТЕЙ

Бронхіальна астма (БА) - захворювання, відоме з давніх часів. Більшість дослідників відносять БА до алергічних захворювань, в основі яких, як правило, лежать імунопатологічні механізми. Їх сутність при БА все ще залишається предметом досліджень. Проста реакція антиген-антитіло не відображує всі складнощі формування відповіді імунної системи на антигенний подразник при різних клінічних варіантах БА [34].

Астматична реакція - складний процес, в якому беруть участь не тільки імунологічні, а й неімунологічні механізми. Відповідь організму на антигенну дію визначається імунною системою, основна ланка якої включає взаємодію 3-х типів клітин: Т-і В-лімфоцитів і макрофагів. Здійснюється відповідь у вигляді розвитку клітинних і гуморальних реакцій, проте їх поділ на клітинні і гуморальні не зовсім є правильним, оскільки імунна відповідь - це єдиний процес, який складається з різних клітинних елементів в залежності від виду антигену, з обов'язковою участю як специфічних антитіл, так і інших гуморальних факторів (цитокіни, комплемент, медіатори та ін.). У клітинних реакціях беруть участь і постійно взаємодіють різні види клітинних форм, як циркулюючі в крові і лімфі (лімфоцити, нейтрофіли, моноцити, еозинофіли, тромбоцити і ін.), так і фіксовані - ендотелій, епітелій, фібробласти і ін. Всі ці клітинні елементи взаємодіють і можуть бути визнані іммунокомпетентними. Ступінь їх участі визначається видом антигену, шляхів потрапляння в організм, кратністю і тривалістю його дії. Велике значення має стабільність функціонального стану імунної системи, елементи якої синонімічні, завдяки чому забезпечують саморегуляцію порушень, які виникли. Обов'язково беруть участь і інші системи організму - нервова, ендокринна. Клінічні прояви

аллергозів дуже різноманітні, це пояснюється неоднозначністю їх імунологічних механізмів і ступенем включення неімунологічних зрушень.

Існує ряд імунологічних факторів, що сприяють розвитку БА.

- 1) Спадковість. Велике значення мають Іг-гени, які визначають інтенсивність і характер імунної відповіді на антигенну дію, в тому числі і здатність до продукції реактивів - Іг Е.
- 2) Послаблення місцевих захисних механізмів, особливо після перенесених інфекційних респіраторних захворювань. Це проявляється у вигляді зниження рівня секреторного ІгА, недостатністю макрофагальної системи, порушенням цілісності слизової оболонки і циліарного апарату бронхіального дерева, що призводить до проникнення інфекційних збудників, пилкових і пилових алергенів.
- 3) Послаблення Т-супресорної ланки сприяє гіперпродукції антитіл (Іг А, Іг G, Іг М), формуванню імунних комплексів.
- 4) Тривала антигенна дія, наявна при частих захворюваннях респіраторного тракту.

Під впливом антигенної (алергенної) дії в організмі людини розвивається стан сенсibiliзації, який виражається у вигляді появи клітин, чутливих до цього алергену, або накопиченням антитіл (Іг Е, Іг G, Іг М), специфічних до нього. Це первинна відповідь. Стан сенсibiliзації - це не хвороба, він може бути прихованим і його ніколи не знайдуть, якщо не буде повторного контакту з алергеном. При новому впливі алергену розвивається вторинна відповідь - алергічна реакція, яка лежить в основі алергічного захворювання. Досить чітко доведено зв'язок між клінічним перебігом БА і дією різних алергенів (неінфекційних і інфекційних) [13, 24, 25, 18, 32].



## **1.1 Етіогенетичні механізми розвитку бронхоконстрикції при бронхіальній астмі у дітей та значення у її етіопатогенезі патогенної та умовно патогенної мікрофлори**

Провокувати бронхоспазм можуть багато неспецифічних подразників (дим, хімічні сполуки, пил, холод, повітря та ін.), шляхом активації сенсорних рецепторів в дихальних шляхах. Це фізіологічно захисний механізм, який є в практично здорових осіб, але він особливо посилений у хворих на бронхіальну астму.

Доведена комплексність іннервації дихальних шляхів і наявність не тільки адренергічних та холінергічних механізмів регуляції, але і інших механізмів нервової регуляції. В процесі розвитку БА можливі розлади нейрогенного контролю дихальних шляхів. Відзначено викид нейропептидів: субстанції Р (SP) нейрокініну А, нейрокініну В (NKB), пептиду, пов'язаного з геном кальцитоніну (CGRP) і вазоактивного інтестинального пептиду (VIP). Подразнюючі речовини стимулюють сенсорні нерви, зокрема закінчення немієлінізованих сенсорних С-волокон, викликають викид нейропептидів, які діють на дихальні шляхи. Нейропептиди мають відношення до розвитку багатьох характерних ознак загострення БА: гіперсекреції слизу, скорочення гладкої мускулатури, пропотівання плазми, активації запальних клітин і адгезії. На поверхні клітин, що містять рецептори нейропептидів (епітелій бронхіального дерева, гладка мускулатура, ендотелій), знаходиться фермент нейтральна ендопептідаза (NEP) - ензим, який розщеплює і інактивує нейропептиди, зменшуючи їх концентрацію і модулюючи відповідь клітин-мішеней, тобто вмикається механізм саморегуляції. Підвищений викид нейропептидів і знижена активність NEP мають значення при загостреннях БА [15, 13, 16].

Гостру бронхоконстрикцію можуть провокувати також фізичні навантаження або стресові ситуації шляхом прямої (не через Ig E) стимуляції

вивільнення огрядними клітинами деяких медіаторів. Відповіддю є дія цих медіаторів на гладку мускулатуру, а не вазодилатація або формування набряку.

Нейрогенні пептиди можуть сприяти посиленню відповіді, збільшуючи приток ефекторних клітин в запальному мікрооточенні [12, 15].

Характерною рисою БА є оборотність бронхіальної обструкції. У більшості хворих БА гіперреактивність бронхіального дерева є навіть при відсутності симптомів астми і після лікування протизапальними препаратами. Компонент гіперреактивності триває довго і є спонтанно погано оборотним. Він обумовлений зміненою нервовою регуляцією, що викликає перманентні структурні і функціональні зміни клітин-резидентів в респіраторному тракті [15, 16].

У деяких хворих настає необоротна обструкція бронхіального дерева. Вона викликана збільшенням товщини стінки респіраторного тракту в результаті запальних явищ, клітинної інфільтрації, набряку, субепітеліального фіброзу, закупорки отворів бронхів ексудатом і слизом.

Запальний процес, одного разу ініційований, може тривати за відсутності дії факторів навколишнього середовища і алергенів.

Слід зазначити, що інтенсивність специфічної відповіді на той чи інший алерген визначається цілою низкою чинників: з одного боку, масивністю, кратністю і тривалістю антигенної дії, а з іншого - станом імунної системи, її регулюючої ланки, здатністю імунокомпетентних клітин адекватно відповідати на антигенний стимул. Порушення імунної системи при БА виявляються у вигляді: 1) зниження числа і функціонального стану Т-лімфоцитів (ослаблення чутливості до ГКС, зміни співвідношення субпопуляцій  $T_H$  /  $T_C$ ); 2) дисфункції В-лімфоцитів (підвищення кількості В-клітин, дисімуноглобулінемія, збільшення ЦІК, зниження природних антитіл); 3) підвищенням активності лізосомальних ферментів; 4) дисфункцією фагоцитуючих клітин (зниження або активація поглинальної активності, збільшення киснезалежного метаболізму) та наявності сенсibiliзації клітин і зростання рівня специфічних антитіл; 5) наявності процесів аутоімунізації, обумовленої схожістю антигенів мікрофлори

дихальних шляхів і легеневої тканини; 6) підвищенням рівня біологічно активних речовин; 7) цитотоксичної дії цитокінів, сенсibilізованих Т-лімфоцитів; 8) зміні клітинної взаємодії.

Висновок про стан імунної системи і наявність імунодефіциту (ІД) в тій чи іншій ланці має ґрунтуватися на ретельному обліку результатів імунологічного обстеження хворого з урахуванням показників неспецифічних і специфічних реакцій. На нашу думку, справжні ІД зустрічаються дуже рідко. У більшості випадків має місце вторинний імунодефіцитний стан, що має закономірний, часто тимчасовий характер, що свідчить про здатність імунної системи до відповіді на роздратування, що виникли (антигену, хімічні, фізичної дії, стресові ситуації). Як правило, вони проявляються у вигляді зміни функціонального стану імунокомпетентних клітин, перемикання неспецифічних реакцій на специфічні (синтез антитіл, клітинна сенсibilізація) [12, 13, 14, 15].

Однак, незважаючи на всі досягнення алергології, частка хворих, які продемонстрували повний контроль над симптомами БА, не перевищує 5% (Global Burden of Asthma Report (GBAR), 2004) [23]. Тому, поряд з вивченням основного механізму розвитку БА, увагу дослідників стали залучати неатопічної чинники, що збільшують ризик розвитку хвороби і частоту загострень при їх впливі. До таких належать мікроорганізми і віруси, що персистують в бронхолегеневій системі [2, 4, 10, 13].

З метою досягнення контролю симптомів БА і поліпшення прогнозу захворювання найбільший інтерес представляє виявлення ролі в етіопатогенезі БА як грампозитивних, так і грамнегативних мікроорганізмів, які здатні до тривалої персистенції в структурах бронхолегеневої системи, створюючи можливість постійного підтримування і прогресування хронічного персистуючого запалення в бронхолегеневій системі і посилюючи тяжкість перебігу захворювання [1, 4, 5, 7]. Завдяки досягненням у вивченні іммунопатології БА отримані більш точні уявлення про специфічність різноманітних мікробних антигенів як при верифікації діагнозу з

використанням тестів *in vitro*, так і в провокаційних тестах [4, 10, 14, 16]. Ряд авторів вказують на важливість мікробного фактора в реалізації бронхоспазму, доводять його причинну роль в розвитку механізмів гіперчутливості на рівні клітинно-тканинних структур трахеобронхіального дерева [5, 9, 10]. Показано, що астматична відповідь на мікробний фактор у дітей, хворих на бронхіальну астму, могла б викликатися механізмами, опосередкованими IgE або іншими імуноглобулінами, або згодом через лектини своїх мікроорганізмів, що доведено на підставі численних експериментальних і клінічних даних [4, 14]. Зміна мікробіоценозу в бронхолегеневій системі при БА у дітей може призводити до розвитку гіперчутливості бронхів через різні алергічні механізми [13, 14]. Багато дослідників відзначають відсутність повного збігу бактеріологічних даних і результатів постановки шкірних проб, провокаційних тестів, що і пояснює різні погляди на роль мікроорганізмів в етіологічній структурі БА у дітей [34]. Питання про механізми дії мікробних антигенів при БА у дітей необхідно розглядати з позицій того, що вони можуть викликати алергічну реакцію будь-якого типу (I, III, IV) і в залежності від типу чутливості можливі різні патогенетичні механізми, що визначають тяжкість перебігу захворювання.

## **1.2 Роль глюкокортикостероїдних препаратів у лікуванні бронхіальної астми у дітей та їх вплив на мікропейзаж бронхолегеневої системи при даному захворюванні**

Одне з провідних місць в лікуванні БА відводиться інгаляційним ГКС, призначення яких, як універсальних протизапальних засобів, є основою базисної терапії [6, 7, 8].

ГКС надають комплексний фармакологічний ефект, який в тому числі обумовлений їхнім впливом на функціональну активність генетичного апарату клітини, пригніченням синтезу і активності цитокінів, що стимулюють процеси диференціювання, дозрівання кістковомозкових еозинофільних гранулоцитів і огрядних клітин, блокуванням утворення IgE, пригніченням пізньої астматичної реакції, зменшенням гіперреактивності бронхів. Однак, в ряді досліджень показано, що у хворих, які тривалий час отримують інгаляційні ГКС, можлива колонізація патогенними мікроорганізмами, що в тому числі може призводити до змін перебігу захворювання, персистенції патогенної мікрофлори, формуванню замкнутого кола, що істотно ускладнює ефективне лікування у даного контингенту хворих [3, 4, 9].

Розвиток та прогресування тяжкості перебігу БА у дітей відбувається у тому числі на тлі змін складу нормальної мікрофлори кишківника, яка змінюється у тому числі на тлі застосування ГКС, так як одним із шляхів проникнення алергенів є слизова оболонка шлунково-кишкового тракту [19, 25, 26]. Окрім того, тривале застосування високих доз ГКС призводить до стончення шкіри і підшкірних крововиливів, рідко –пригнічення функції надниркових залоз. Місцеві побічні ефекти: осиплість голосу і кандидоз ротоглотки. Якщо ГКС застосовуються per os, то найбільш поширеними проблемами стають остеопороз, артеріальна гіпертензія (АГ), цукровий діабет, катаракта, пригнічення надниркових залоз, затримка росту, ожиріння, витончення шкіри або м'язова слабкість. Слід враховувати можливість

погіршення перебігу супутніх станів при пероральному прийомі ГКС, наприклад, герпесвірусних інфекцій, вітряної віспи, туберкульозу, АГ. Саме тому визначення оптимальних доз даних засобів базисної терапії БА є актуальною проблемою сьогодення.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Проведено клінічне обстеження 159 дітей у віці від 5 до 14 років з БА, в середньому склав  $11 \pm 0,12$  року.

Діагноз БА встановлювався згідно рекомендаціям GINA (2012) [23] та «Уніфікованому протоколу діагностики і лікування бронхіальної астми у дітей (Наказ Міністерства охорони здоров'я України №868, 2013)».

Для встановлення активності ГКС в залежності від структури обрали наступні найбільш поширені препарати цієї групи: преднізолон, метилпреднізолон, дексаметазон, полькортолон, беклометазона дипропіонат, флутиказону пропіонат.

Проводили мікробіологічне дослідження мокротиння в періоді загострення при всіх формах захворювання (атопічна (АТБА) - 54 хворих, неатопічна (НАБА) - 52 пацієнти, змішана (ЗМБА) - 53). Мокротиння збирали у пацієнтів на другу добу після потрапляння у стаціонар.

Посів мокроти здійснювався на збагачене живильне середовище - агар Мюллера-Хінтона за загальноприйнятою методикою [30]. У колоніях враховували тільки ті штами мікроорганізмів і грибів роду *S.albicans*, титр яких був  $10^6$  Од / мл і вище. Вплив ГКС на мікропейзаж бронхолегеневої системи при БА у дітей аналізувався в залежності від того, чи входили в їх структуру метильна група СН<sub>3</sub> і / або галогени - Cl, F (табл. 1). [33]

#### Таблиця 1

**Препарати ГКС в залежності від наявності в їх структурі метильної групи (СН<sub>3</sub>) і / або галогенів**

ГКС	Кількість метильних груп (CH <sub>3</sub> ) і/або галогенів (F, Cl)
Преднізолон	-
Метилпреднізолон	CH <sub>3</sub>
Дексаметазон	F
Полькортолон	F
Беклометазона дипропіонат	Cl+CH <sub>3</sub>
Флутиказона пропіонат	2F+CH <sub>3</sub>

Супутні антимікробні властивості ГКС вивчали методом двократних серійних розведень з визначенням мінімальної інгібуючої концентрації (МІК, мкг / мл в дозах, що рекомендовані GINA (2012) при лікуванні БА, з оцінкою їх впливу на ріст мікроорганізмів (табл. 2). [33]

**Таблиця 2**

**Дози кортикостероїдів, що використовувалися для визначення мінімальної інгібуючої концентрації на виділені мікроорганізми з мокротиння дітей хворих на бронхіальну астму в періоді загострення**

Препарат	Средні дози
Преднізолон	0,5-1 мг/кг/доб
Метилпреднізолон	0,5-1 мг/кг/доб
Дексаметазон	0,05-0,1 мг/кг/доб
Беклометазона дипропіонат	250-500 мкг/доб
Флутиказона пропіонат	100-250 мкг/доб
Полькортолон	0,1-0,2 мг/кг/доб



Контролем служила пробірка, що містить чисте живильне середовище. В кожену пробірку вносили по 0,05 мл фізіологічного розчину, що містить  $10^6$  мл мікробних клітин. Пробірки інкубували 16-18 годин при температурі  $37^{\circ}\text{C}$  (або до появи бактеріального росту в контрольній пробірці).

Результати оцінювали нефелометричним методом на апараті ФЕК-М при довжині хвилі 590 нм. [31, 33]

Статистична обробка отриманих результатів МІК для ГКС проводилася за допомогою прикладних програм Excel, Statgrafics-5 з визначенням середньої величини ( $M$ ), стандартної помилки середньої ( $m$ ). Достовірність між середніми величинами МІК препаратів до виділених мікроорганізмів у порівнянні з показниками для преднізолону оцінювалася параметричним методом математичної статистики (критерій  $t$  Стьюдента).

## РОЗДІЛ 3

### КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ

Згідно «Уніфікованому протоколу діагностики і лікування бронхіальної астми у дітей ( Наказ Міністерства охорони здоров'я України №868, 2013)» були виділені підгрупи дітей, які страждають відповідно неатопічною (НАБА), змішаною (ЗМБА) і atopічною (АТБА) формами БА (усього 159 хворих). Всього з діагнозом НАБА спостерігалось - 53 дітей (33,3%); змішаною - 54 дітей (34,1%); atopічною формою - 52 дитини (32,6%). Також показано, що у більшості дітей при надходженні до стаціонару мали місце різноманітні супутні захворювання. (таблиця 3).

Спектр супутніх захворювань у дітей з НАБА визначається високим відсотком хронічного тонзиліту ( $28,0 \pm 6,9\%$ ), вегето-судинною дистонією ( $19,5 \pm 3,9\%$ ), вторинною кардіопатією ( $17,1 \pm 4,2\%$ ), хронічним гастродуоденітом ( $18,3 \pm 5,7\%$ ).

**Таблиця 3**

**Найбільш часта супутня патологія у обстежуваних дітей, хворих на БА (% $\pm$ m)**

№ п/п	Захворюваність	НАБА	ЗМБА	АТБА
1	Хронічний тонзиліт	28,0 $\pm$ 6,9	20,0 $\pm$ 6,3	15,8 $\pm$ 3,6
2	Аденоїдні вегетації	3,6 $\pm$ 1,1	5,7 $\pm$ 2,8	9,2 $\pm$ 3,4
3	Атопічний дерматит	3,6 $\pm$ 1,1	7,1 $\pm$ 3,2	10,5 $\pm$ 4,3
4	Вегетосудинна дистонія	19,5 $\pm$ 3,9	31,4 $\pm$ 6,3	17,1 $\pm$ 3,9
5	Вторинна кардіопатія	17,1 $\pm$ 4,2	30,0 $\pm$ 5,6	23,7 $\pm$ 4,7

6	Хронічний гастродуоденіт	18,3±5,7	20,0±4,9	15,8±3,6
7	Диспанкреатизм	13,4±4,6	22,8±4,7	13,1±3,3
8	Дискінезія жовчовивідних шляхів	17,1±4,9	25,7±5,5	11,8±2,6
9	Дисметаболична нефропатія	6,1±2,4	5,7±2,1	10,5±4,3
10	Інфекція сечовивідних шляхів	3,6±1,1	2,8±1,2	1,3±0,09
11	Ожиріння	1,2±0,07	2,8±1,2	1,3±0,09
12	Сполучнотканинна дисплазія (ПМК, сколіоз, плоскостопість)	7,3±2,4	15,7±3,8	21,0±5,4
13	Деформація грудної клітини	2,4±0,9	4,3±1,6	1,3±0,09

У дітей зі ЗМБА визначається високий відсоток хронічного тонзиліту (20,0 ± 6,3%), вегето-судинної дистонії (31,4 ± 6,3%), вторинної кардіопатії (30,0 ± 5,6%), хронічного гастродуоденіту (20,0 ± 4,9%), диспанкреатизму (22,8 ± 4,7%), дискінезії жовчовивідних шляхів (25,7 ± 5,5%).

У дітей з АТБА визначається високим відсотком наявність вторинної кардіопатії (23,7 ± 4,7%), вегето-судинної дистонії (17,1 ± 3,9%) і сполучнотканинної дисплазії (21,0 ± 5,4%).

З цього випливає, що БА у дітей формується на початковій основі сенсibilізації організму і обтяженого статусу неспецифічної і специфічної імунореактивності організму; в клінічних проявах часто поєднується з інфекційно-алергічними і соматичними захворюваннями, із загостреннями яких можуть бути пов'язані рецидиви БА у обстежених дітей.

Звертає на себе увагу частота і характер скарг у дітей, обстежених при надходженні до стаціонару в періоді загострення БА, представлених в табл. 4.

**Таблиця 4**

**Скарги у обстежених дітей хворих на бронхіальну астму на момент надходження в стаціонар в періоді загострення**

№ п/п	Симптоми	Частота, з якою зустрічаються симптоми (%±m)
1	Субфебрилітет	3,0±0,8
2	Експіраторна задишка	9,7±2,6
3	Утруднене дихання	9,2±2,3
4	Нічний кашель	3,1±0,6
5	Нав'язливий «спастичний» кашель	7,5±1,8
6	Вологий кашель	2,9±0,6
7	Сухі свистячі хрипи	9,3±2,2
8	Прискорене дихання	1,3±0,3
9	Блідість шкірних покривів	8,4±1,9
10	Слабкість	6,9±1,4
11	В'ялість	6,0±1,2
12	Підвищена стомлюваність	5,5±1,3
13	Підвищена роздратованість	5,9±1,1
14	Занепокоєння	4,4±0,9
15	Головний біль	1,9±0,4
16	Запаморочення	2,2±0,7
17	Тахікардія	4,9±1,4
18	Підвищення АТ	2,1±0,6
19	Поліартралгії	1,4±0,3
20	Зниження апетиту	4,3±1,6

Як видно з даних, представлених в табл. 4, підвищення температури тіла до субфебрильних цифр, було відзначено у  $3,0 \pm 0,8\%$  дітей із загальної кількості обстежених хворих. При цьому, на частку обструктивного синдрому, який був представлений: нав'язливим спастическим кашлем, утрудненим

диханням, сухими свистячими хрипами, прискореним диханням доводилося - 31,4%.

Порушення з боку ЦНС у обстежених дітей були представлені комплексом таких скарг, як слабкість, млявість, підвищена стомлюваність, підвищена дратівливість, головний біль, запаморочення, блідість шкірних покривів, які до загальної кількості скарг склали 42,5%. Порушення з боку серцево-судинної системи у 8,1% обстежених дітей були у вигляді тахікардії, підвищення артеріального тиску.

Також ми проаналізували частоту клінічних симптомів в періоді загострення в залежності від клінічної форми БА (табл. 5)

**Таблиця 5**

**Наявність клінічних симптомів у досліджуваних дітей, в залежності від клінічних форм БА в періоді загострення (%  $\pm$  m)**

№ п/п	Клінічні симптоми БА	НАБА	ЗМБА	АТБА
1	Вологий кашель	23,2 $\pm$ 5,1	15,7 $\pm$ 3,9	7,9 $\pm$ 1,8
2	Нав'язливий «спастичний» кашель	76,8 $\pm$ 7,6	84,2 $\pm$ 8,3	92,1 $\pm$ 11,7
3	Нічний кашель	26,8 $\pm$ 4,2	27,1 $\pm$ 5,1	21,0 $\pm$ 4,4
4	Експіраторна задишка при фізичному навантаженні	64,6 $\pm$ 6,7	87,1 $\pm$ 7,2	51,3 $\pm$ 6,9
5	Експіраторна задишка при розмові	2,4 $\pm$ 0,6	15,7 $\pm$ 3,1	9,2 $\pm$ 2,3
6	Експіраторна задишка у спокої	1,2 $\pm$ 0,4	5,7 $\pm$ 1,3	3,9 $\pm$ 0,8
7	Послаблене дихання	74,3 $\pm$ 6,9	95,7 $\pm$ 10,9	59,2 $\pm$ 5,5
8	Прискорене дихання	12,2 $\pm$ 3,7	20,0 $\pm$ 4,2	7,8 $\pm$ 1,8
9	Сухі свистячі хрипи	29,2 $\pm$ 3,9	58,5 $\pm$ 6,1	84,2 $\pm$ 9,6
10	Сухі і різнокаліберні вологі хрипи	70,7 $\pm$ 6,2	41,4 $\pm$ 4,8	15,7 $\pm$ 3,4
11	Участь допоміжної мускулатури грудної клітини в акті дихання	17,1 $\pm$ 2,8	32,8 $\pm$ 3,9	23,6 $\pm$ 4,3
12	Парадоксальні рухи грудної клітини	10,9 $\pm$ 2,5	15,7 $\pm$ 3,5	6,5 $\pm$ 1,3

13	Парадоксальні рухи черевної стінки	6,1±1,4	14,2±2,5	9,2±2,3
14	Порушення мови	12,1±2,8	10,0±1,7	3,9±0,8
15	В'ялість, слабкість, занепокоєння, роздратованість, збудливість	82,9±8,8	87,1±7,5	42,1±6,6
16	Тахікардія	45,1±4,6	30,0±5,2	17,1±2,9
17	Брадикардія	1,2±0,3	4,2±0,8	5,2±1,1
18	Підвищення АТ	25,6±4,3	20,0±5,2	10,5±2,2
19	Приглушеність серцевих тонів на верхівці і в ІV міжребер'ї зліва	57,3±6,2	44,2±5,4	26,3±4,2
20	Систолічний шум на верхівці	47,5±5,7	35,7±4,8	15,7±3,4

Як видно з даних таблиці 5, вологий кашель з найбільшою частотою відзначався у  $23,2 \pm 5,1\%$  з НАБА, а з найменшою ( $7,9 \pm 1,8\%$ ) з АТБА, тоді як нав'язливий, «спастичний» кашель з найбільшою частотою відзначався при АТБА ( $92,1 \pm 11,7\%$ ). Нічний кашель з найбільшою частотою відзначався у  $26,8 \pm 4,2\%$  з НАБА, з найменшою у  $21,0 \pm 4,4\%$  з АТБА.

Експіраторна задишка при фізичному навантаженні з найбільшою частотою відзначалася у  $87,1 \pm 7,2\%$  з ЗМБА, експіраторна задишка при розмові  $15,7 \pm 3,1\%$  зі ЗМБА.

Ослаблене дихання з найбільшою частотою зазначалося у  $95,7 \pm 10,9\%$  з ЗМБА, так само як і прискорене дихання у  $20,0 \pm 4,2\%$ .

Сухі свистячі хрипи з найбільшою частотою відзначалися  $84,2 \pm 9,6\%$  з АТБА, а з найменшою частотою у  $29,2 \pm 3,9\%$  з НАБА, тоді як сухі і різнокаліберні вологі хрипи з найбільшою частотою відзначалися у  $70,7 \pm 6,2\%$  з НАБА і з найменшою у  $15,7 \pm 3,4\%$  з АТБА.

Труднощі при вимові слів з найбільшою частотою спостерігалися у  $12,1 \pm 2,8\%$  з НАБА, а з найменшою у  $3,9 \pm 0,8\%$  з АТБА.

Порушення з боку нервової системи з найбільшою частотою відзначалися у  $82,9 \pm 8,8\%$  з НАБА, з найменшою у  $42,1 \pm 6,6\%$  з АТБА.

З боку серцево-судинної системи порушення у вигляді тахікардії найчастіше відзначалися у  $45,1 \pm 4,6\%$  з НАБА, з меншою частотою у  $17,1 \pm 2,9\%$  з АТБА. Підвищення артеріального тиску з найбільшою частотою спостерігалось у  $25,6 \pm 4,3\%$  з НАБА, з найменшою у  $10,5 \pm 2,2\%$ . Приглушеність серцевих тонів на верхівці і в IV міжребер'ї зліва з найбільшою частотою відзначалися у  $57,3 \pm 6,2\%$  з НАБА, з найменшою у  $26,3 \pm 4,2\%$  з АТБА.

Проводячи аналіз супутньої патології, скарг та клінічних симптомів у даного контингенту дітей, можна припустити, що термін зриву клінічної ремісії може залежати від загострення супутньої патології та її впливу на тяжкість перебігу БА через інактивацію специфічних і неспецифічних алергічних реакцій організму.

## РОЗДІЛ 4

### ОЦІНКА ХАРКТЕРУ МІКРОПЕЙЗАЖУ МОКРОТИ БРОНХОЛЕГЕНЕВОЇ СИСТЕМИ У ДІТЕЙ, ЯКІ ХВОРИТЬ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ

Проведене дослідження показало, що в мокротинні дітей, хворих на бронхіальну астму, при всіх формах захворювання визначалися наступні мікроорганізми: *S. aureus*, *S. pyogenes*, *E.coli*, *Pr. mirabilis*, *Ps. aeruginosa*, *C. albicans*. Якісний і кількісний склад мікроорганізмів, виділених з мокротиння дітей в хворих на бронхіальну астму, в період загострення, представлений в таблиці 6.

**Таблиця 6**

**Якісний і кількісний склад мікроорганізмів, виділених з мокротиння обстежуваних дітей у періоді загострення**

Мікроорганізми	Мікроорганізми і їх асоціації в мокроті %					
	НАБА		ЗМБА		АТБА	
	n=52		n=53		n=54	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
<i>S. aureus</i>	10	19,2±2,9	8	15,1±2,6	5	9,3±1,6
<i>S. pyogenes</i>	6	11,5±1,6	7	13,2±2,9	4	7,4±1,2
<i>E.coli</i>	3	5,8±1,1	4	7,37±1,8	7	13,8±2,4



<i>Ps. aeruginosa</i>	7	13,5±2,5	8	15,1±2,6	7	15,0±2,4
<i>Pr.mirabilis</i>	5	9,5±1,3	3	5,7±1,3	5	9,3±1,5
<i>C. albicans</i>	2	3,8±0,4	6	11,3±2,2	10	18,5±2,8
<i>S.aureus+S.pyogenes</i>	8	15,4±2,3	5	9,4±1,3	3	5,5±0,8
<i>S.aureus+E.coli</i>	2	3,8±0,4	3	5,7±0,3	4	7,4±0,8
<i>S.aureus+Ps.aeruginosa</i>	5	9,6±1,3	5	9,4±1,3	6	11,1±1,7
<i>S.aureus+Pr.mirabilis</i>	4	7,7±1,2	4	7,5±1,8	3	5,5±0,8
Усього	52	100	53	100	54	100

Як видно з даних табл. 6 при усіх клінічних формах з різною частотою визначалися вказані мікроорганізми, що певною мірою вказує на значення даного фактору у патогенезі цих клінічних форм, особливо atopічної.

Так, у дітей з АТБА з найбільшою частотою виділялися: *C.albicans* - 10 (18,5 ± 2,8%), *Ps. aeruginosa* - 7 (15,0 ± 2,4%), і з асоціацій *S. aureus* + *Ps. aeruginosa* - 6 (11,1 ± 1,7%), і *S. aureus* + *E. coli* - 4 (7,4 ± 0,8%). З найменшою частотою з мокротиння виділялися: *S. pyogenes* - 4 (7,4 ± 1,2%), *S.aureus* - 5 (9,3 ± 1,6%) і *E.coli* - 7 (13,8 ± 2,4%), з асоціацій *S. aureus* + *S. pyogenes* – 3 (5,5 ± 0,8%), *S. aureus* + *Pr. mirabilis* - 3 (5,5 ± 0,8%);

У дітей з НАБА виділялися з найбільшою частотою: *S. aureus* - 10 (19,2 ± 2,9%) і *Ps. aeruginosa* - 7 (13,5 ± 2,5%), з асоціацій: *S. aureus* + *Ps. aeruginosa* - 5 (9,6 ± 1,3%) і *S. aureus* + *S. pyogenes* - 8 (15,4 ± 2,3%). З найменшою частотою: гриби роду *C. albicans* - 2 (3,8 ± 0,4%) а також асоціації: *S. aureus* + *E. coli* - 2 (3,8 ± 0,4%) і *S. aureus* + *Pr. mirabilis* - 4 (7,7 ± 1,2%).

У дітей зі ЗМБА з найбільшою частотою: *S.aureus* - 8 (15,1 ± 2,6%), *Ps.aeruginosa* - 8 (15,1 ± 2,6%) з асоціацій: *S.aureus* + *S.pyogenes* - 5 (9,4 ± 1,3%) і *S.aureus* + *Ps. aeruginosa* - 5 (9,4 ± 1,3%). З найменшою частотою з мокротиння

виділялися: *Pr. mirabilis* - 3 ( $5,7 \pm 1,3\%$ ) і гриби роду *C.albicans* - 6 ( $11,3 \pm 2,2\%$ ) з асоціацій *S.aureus* + *E.coli* - 3 ( $5,7 \pm 0,3 \%$ ); *S.aureus* + *Pr. mirabilis* - 4 ( $7,5 \pm 1,8\%$ ),.

Слід зазначити відносно високу частоту асоціацій піогенних коків з грампозитивними і грамнегативними мікроорганізмами та грибами роду *C. albicans*, виділеними з мокротиння хворих в періоді загострення захворювання. Наявність в мокроті патогенної і умовно-патогенної мікрофлори і їх асоціацій у дітей з різними формами БА може вказувати на наявність дисбіотичних процесів в бронхолегеневій системі, які в тому числі можуть провокуватися різними формами та шляхами введення ГКС, як основних базисних препаратів.

## РОЗДІЛ 5

### **ВПЛИВ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОЇДІВ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ЇХ ХІМІЧНОЇ СТРУКТУРИ НА МІКРОПЕЙЗАЖ МОКРОТИ ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ В ПЕРІОДІ ЗАГОСТРЕННЯ**

Раніше було показано, що застосування низьких доз ГКС призводить до формування резистентності мікроорганізмів з подальшим розвитком ко-селекції штамів, а високі дози ведуть до формування вторинного імунодефіциту в бронхолегеневій системі за рахунок колонізації патогенною та умовно патогенною мікрофлорою і розвитком дизбіотичних процесів, що призводить до частих рецидивів та збільшення тяжкості перебігу захворювання. В тому числі, при впливі ГКС на мікроорганізми при алергійних захворюваннях вони можуть проявляти ефекти аналогічні їх впливу на соматичні клітини, такі як порушення нуклеїнового обміну, синтезу білку, порушення дихательного циклу та пластичних процесів мікробної клітини [2, 15, 26]. Тому, слід відмітити, що при алергічних захворюваннях, в тому числі і БА, мікроорганізми проявляють свій патогенний потенціал не через гноєродні властивості, а через сенсibiliзаційні ефекти.

Враховуючи той факт, що середньотерапевтичні дози ГКС, які майже не рекомендуються у сучасних протоколах лікування БА у дітей, ми поставили

перед собою завдання дослідити їх вплив на мікропейзаж мокроти, хворих дітей на БА та визначити доцільність їх застосування при даному захворюванні.

Проведене дослідження показало, що дійсно, середньотерапевтичні дози ГКС мають певний вплив на ріст патогенної та умовно патогенної мікрофлори бронхолегеневої системи при БА у дітей, який проявлявся зменшенням інтенсивності її росту.

Так, найменш активним в антимікробному сенсі став преднізолон (табл. 7, 8), а найбільш ефективним - флутиказону пропіонат. Даний препарат надав виражений вплив на всі види мікроорганізмів, і єдиний препарат, що показав антифунгальну активність до *C. albicans*. Слід зазначити, що преднізолон і метилпреднізолон не проявили активності до *Ps. aeruginosa*.

**Таблиця 7**

**Супутня антимікробна активність глюкокортикоїдних препаратів щодо грампозитивної мікрофлори, виділеної з мокротиння дітей, хворих на бронхіальну астму, в періоді загострення в серійних розведених мінімальної інгібуючої концентрації (МІК), ( $M \pm m$ ) мкг / мл**

Препараты ГКС в средних дозах	Антимікробна активність в серійних розведеннях МІК (мкг/мл)	
	<i>S. aureus</i>	<i>S. pyogenes</i>
Преднізолон	475,8±15,4	482,4±13,4
Метилпреднізолон	265,3±15,4*	276,9±14,6*
Дексаметазон	186,2±14,6*	178,3±0,3*
Полькортолон	212,3±13,4*	261,8±14,2*
Беклометазона дипропіонат	217,4±16,2*	238,5±17,3*
Флутиказона пропіонат	106,4±6,2*	108,6±7,4*

Примітки: \*  $p < 0,05$  - показників МІК препаратів до виділених мікроорганізмів у порівнянні з показниками для преднізолону

**Таблиця 8**

Супутня антимікробна активність глюкокортикоїдних препаратів щодо грамнегативної мікрофлори та грибів роду *C. albicans*, виділеної з мокротиння дітей, хворих на бронхіальну астму, в періоді загострення в серійних розведених мінімально інгібуючої концентрації (МІК), ( $M \pm m$ ) мкг / мл

Препараты ГКС в середніх дозах	Антимікробна активність в серійних розведеннях МІК (мкг/мл)			
	<i>Pr. Mirabilis</i>	<i>Ps. aeruginosa</i>	<i>C. albicans</i>	<i>E. coli</i>
Преднізолон	391,2±12,8	-	-	611,2±13,7
Метилпреднізолон	253,9±10,6*	-	-	612,3±13,6*
Дексаметазон	130,7±18,7*	164,3±9,8	-	196,5±14,7*
Полькортолон	167,8±11,2*	170,4±11,6	-	386,3±14,6*
Беклометазона дипропіонат	142,5±16,5*	172,6±13,9*	-	342,2±13,9*
Флутиказона пропіонат	93,4±5,8*	141,2±11,8*	393,6±21,9	112,3±7,6*

Примітки: \*  $p < 0,05$  - показників МІК препаратів до виділених мікроорганізмів у порівнянні з показниками для преднізолону

Певною мірою, антимікробна активність досліджуваних ГКС, може бути пов'язана з особливостями хімічної структури препарату. Так, преднізолон, який в своєму складі не містить метильну групу або галогени, показав найнижчі значення МІК.

В міру включення в хімічну структуру метильних та галогенових сполук ( $\text{CH}_3$ ) і / або Cl, F відзначалося підвищення супутньої антимікробної активності середньотерапевтичних доз досліджуваних ГКС. ( додаток 2)

Так, при порівнянні МІК преднізолону, метилпреднізолон (містить  $\text{CH}_3$  групу), виявився в 1,7 рази більш активним у відношенні до *S.aureus* і *S. pyogenes* ( $p < 0,05$ ), в 1,5 рази - до *Pr. mirabilis* ( $p < 0,05$ ) і в 1,2 рази - до *E. coli* ( $p < 0,05$ ).

Дексаметазон (містить F) перевищив активність преднізолону до *S. aureus* і *S. pyogenes* в 2,5 рази ( $p < 0,05$ ), к *Pr. mirabilis* – в 3,7 рази ( $p < 0,05$ ) и к *E. coli* - в 1,2 рази ( $p < 0,05$ ).

Такий же рівень і спектр МІК відзначений для галогеновмісних полькортолону і бекламетазону дипропіонату.

У той же час флутиказону пропіонат за рахунок того, що в своїй структурі містить 2 атома F і  $\text{CH}_3$ , перевищив антимікробну активність преднізолону до *S. aureus*, *S. pyogenes*, *Pr. mirabilis* і *E. coli* відповідно в 4,4 - 5,2 рази ( $p < 0,05$ ).

Аналіз в зіставленій системі «хімічна структура - біологічна дія» демонструє, що супутня антимікробна активність у досліджуваних препаратів ГКС залежить від входження в їх структуру галогенів і метильних груп.

З огляду на це, можна незалежно від клінічної форми і тяжкості перебігу БА у дітей вибірково підходити до призначення інгаляційних та оральних ГКС для тривалого застосування в середньорапевтичних дозах.

## ВИСНОВКИ

Встановлено, що у дітей з БА при всіх клінічних формах захворювання в періоді загострення в мокроті визначалися різні мікроорганізми як Г +, так і Г-, а також гриби роду *C. albicans*. При цьому у третини хворих висівали їх різні асоціації, що свідчить про розвиток дизбіотичного процесу в бронхолегеневій системі та ролі мікробного фактору у етіопатогенезі та частоті рецидивів захворювання.

Показано, що не всі ГКС проявляють супутню антимікробну активність по відношенню до Г +, так і Г- мікрофлори, а тільки ті, в хімічну структуру яких входили метил- і галогеновмісні з'єднання.

Доведено, що антимікробний потенціал ГКС активний у дифторметилвмісного флутиказону пропіонату, а також у галогеновмісних дексаметазону, полькортолону і беклометазону дипропіонату.

Визначено, що саме в середньотерапевтичних дозах сповільнюється ріст мікроорганізмів, колонізуючих бронхолегеневу систему. З огляду на отримані дані слід диференційно підходити до застосування в середньотерапевтичних дозах дифтор- та галогеновмісних ГКС у дітей з БА.

### **СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ:**

1. Тиминская Н. Г. Анализ распространенности эпидемиологических показателей бронхиальной астмы у первоклассников [Электронный ресурс] / Н. Г. Тиминская // Медицина и образование: сетевое научное издание. — 2013. — № 4.
2. Елисеева Т.И., Балаболкин И.И., Прахов А.В. Структура сенсibilизации к аэроаллергенам у детей с бронхиальной астмой. В кн.: Актуальные вопросы педиатрии, перинатологии и репродуктологии: межвузовский сборник научных трудов. Н. Новгород; 2013; с. 31-38.
3. Уманец ТР, Лапшин ВФ. 2014. Сучасна концепція фенотипування бронхіальної астми. Здоров'я України. 1 (28): 52—54.
4. Asher M.I. The asthma epidemic — global and time trends of asthma in children. In: Global atlas of asthma. Akdis C.A., Agache I. (editors). EAACI; 2013; p. 7-9.
5. Буйнова С. Н. Сравнительная оценка распространенности симптомов бронхиальной астмы и аллергического ринита у детей / С. Н. Буйнова, О. В. Дампилова // Сиб. мед. журн. — 2013. — № 6. — С. 135-137.
6. Геппе, Н. А. Аллергия у детей. Основы лечения и профилактики. Пособие для врачей / Н.А. Геппе, В.А. Ревякина. - М.: Миклош, 2015. – 90-120 с.



7. Колоскова ОК, Иванова ЛА. 2012. Фенотипові особливості бронхіальної астми в дітей шкільного віку. Перинатология и педиатрия. 3(51): 96—98.

8. Безруков ЛО, Колоскова ОК, Ортеменка ЄП. 2012. Порівняльний аналіз цитологічного складу мокротиння школярів, хворих на бронхіальну астму, при еозинофільному та нейтрофільному характері запалення дихальних шляхів. Здоровье ребенка. 2(37): 28—30.

9. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». – М.: Оригинал-макет, 2013. 184 с.

10. Геппе Н.А. Бронхиальная астма и инфекции у детей: есть ли связь? // Аллергология и иммунология. — 2013. — № 1. — С. 9-10.

11. Вишнева ЕА, Намазова-Баранова Л.С., Алексеева АА. и др. Детская астма: ключевые принципы достижения контроля на современном этапе. Педиатрическая фармакология. 2013; 10 (4): 1-12.

12. Кайб И.Д., Петрушина А.Д., Никогосян А.С., Шайтарова А.В., Мальченко Л.А. Иванова Е.Е. Патогенетические аспекты воспаления при бронхиальной астме у детей дошкольного возраста // Медицинская наука и образование, 2016. № 4. С. 80-82

13. Крючко Т.А., Вовк Ю.А., Ткаченко О.Я. Роль генетических факторов в развитии тяжелой атопической бронхиальной астмы у детей // Здоровье ребенка. — 2012. — № 5(40). — С. 58–62.

14. Суханова Н.А., Цветков Э.А., Новик Г.А. Клиническое значение влияния латентной инфекции верхних дыхательных путей на течение бронхиальной астмы у детей // Педиатрическая фармакология. — 2012. — № 6. — Т. 9. — С. 54–60.

15. Барабаш Е.Ю., Калинина Е.П., Гвозденко Т.А., Денисенко Ю.К., Новгородцева Т.П., Антонюк М.В., Ходосова К.К. Регуляция иммунного ответа у пациентов с частично контролируемой и контролируемой бронхиальной астмой // Медицинская иммунология, 2017. Т. 19, № 1. С. 65-72.

- 16.** Лебеденко А.А., Семерник О.Е. Нейрогуморальные аспекты обострения бронхиальной астмы у детей // Пульмонология. - 2013. - № 5. - С. 36-39.
- 17.** Nenasheva N.M. Phenotypes of bronchial asthma and choice of therapy. Practical pulmonology. 2014. № 2. P. 2—11.
- 18.** Ober C., Yao T.-C. The genetics of asthma and allergic disease: a 21st century perspective. Immunological Reviews. 2011; 242 (1): 10-30.
- 19.** Антипкін Ю.Г., Надточій Т.Г. Сучасні погляди на етіопатогенез, клініко-діагностичні та лікувально-профілактичні особливості перебігу запального процесу при неспецифічних захворюваннях органів дихання у дітей (огляд літератури) // Перинатология и педиатрия. — 2011. — № 1(45). — С. 19-23.
- 20.** Клінічні настанови з діагностики та лікування бронхіальної астми у дітей // Здоров'я України. – 2010. – Тематичний номер, жовтень – С. 39–41.
- 21.** Global Initiative for Asthma: Global strategy for asthma management and prevention, Revised 2012. <http://www.ginaasthma.com>.
- 22.** Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика: Национальная программа. – М., 2012. – 115-182 с.
- 23.** GINA. Global strategy for asthma management and prevention 2014 (Revision 2014), [http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA\\_Report\\_2014\\_Aug12.pdf](http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report_2014_Aug12.pdf).
- 24.** Архипов В.В. Новые перспективы повышения контроля над бронхиальной астмой. От науки к практике // Практическая пульмонология, 2014. № 1. С. 67-76.
- 25.** Балаболкин И.И., Булгакова В.А. Бронхиальная астма у детей. М: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2015: 88-141.
- 26.** Ярошук Л. Б. Фактори ризику неконтрольованого перебігу бронхіальної астми у дітей / Л. Б. Ярошук // Здоров'я України. — 2014. — Тематичний номер. — С. 44—45.

**27.** Хайтович М. В. Фармакогенетика бронхіальної астми / М. В. Хайтович // Фармакологія та лікарська токсикологія. — 2015. — № 3 (44). — С. 17—27.

**28.** Турчіна І.П. Особливості клінічного перебігу бронхіальної астми у хворих з колонізацією верхніх дихальних шляхів умовно-патогенною мікрофлорою / І.П. Турчіна // Астма та алергія. – 2014. - №3. - С. 31-37.

**29.** Суханова Н.А., Цветков Э.А., Новик Г.А. Клиническое значение влияния латентной инфекции верхних дыхательных путей на течение бронхиальной астмы у детей // Педиатрическая фармакология. — 2012. — № 6. — Т. 9. — С. 54-60.

**30.** Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология / Г.Н. Дранник // Монография. – М., Медицинское информационное агентство, 2003. – 603 с.

**31.** Пешкова В.М. Практическое руководство по спектрофотометрии и колориметрии /В.М. Пешкова, М.И. Громова. - М.: Изд-во Московского университета, 1985. - 136 с.

**32.** Литвинець Л.Я., Синовєрська О.Б. ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» ОДКЛ, м. Івано-Франківськ/Імунологічні зміни та особливості розвитку запалення при бронхіальній астмі у дітей/Журнал «Здоровье ребенка» 6 (33) 2011

**33.** Чернуський В. Г., Говалєнкова О. Л., Лєтяго Г. В// Вісник \* національного університету імені \* № 1154 Серія «МЕДИЦИНА» Випуск 29 Започаткована 2000 р. КНАРКІV 2015. -ст.22

**34.** Лебєденко А.А., Семерник О.Е. // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2017. – № 7 (часть 2) – С. 198-200

## АНОТАЦІЯ

**Актуальність.** Бронхіальна астма це одне з найпоширеніших захворювань серед дітей різних вікових груп, яке має тенденцію до важкого перебігу. Сучасна нова концепція визначення бронхіальної астми (БА) виходить з наступних основних положень: захворювання формується частіше у осіб зі спадковою алергічною обтяженістю, основним фактором у розвитку БА є хронічне алергічне запалення, що супроводжується розвитком гіперреактивності бронхів, чутливість яких різко підвищується на дію, як специфічного алергену, так і неспецифічних фізіологічних, патологічних факторів, а в механізмі розвитку спазму бронхіол (бронхообструкції) вирішальне значення має скорочення гладких м'язів бронхіол, гіперсекреція слизу і набряк стінки бронхів. Одне з провідних місць в протоколах сучасного лікування бронхіальної астми (БА) у дітей відводиться глюкокортикостероїдам (ГКС), призначення яких, як універсальних протизапальних засобів, є основою базисної терапії. ГКС надають комплексний фармакологічний ефект, який обумовлений їхнім впливом на функціональну активність генетичного апарату

клітини, пластичних процесів, пригніченням синтезу і активності цитокінів, що стимулюють процеси диференціювання, дозрівання ефекторних клітинних структур. Мікробні клітини бронхолегеневої є такими ж клітинними структурами і вплив на них ГКС також може визначати всі перераховані ефекти.

**Метою даного дослідження** було вивчення особливостей мікропейзажу бронхолегеневої системи та впливу хімічної структури глюкокортикостероїдів в середніх терапевтичних дозах на стан мікрофлори, висіяної з мокротиння дітей, які хворіють на бронхіальну астму.

Для реалізації даної мети визначили наступні **завдання дослідження**:

4. Оцінити мікропейзаж бронхолегеневої системи у дітей, хворих на БА, у період загострення.
5. Охарактеризувати хімічну структуру ГКС, що найбільш часто застосовуються в клінічній практиці та визначити її вплив на мікрофлору бронхолегеневої системи у дітей.
6. Визначити оптимальні дози препаратів ГКС при БА у дітей.

**Матеріали і методи дослідження.** Проведено клінічне обстеження 159 дітей у віці від 5 до 14 років з БА, в середньому склав  $11 \pm 0,12$  року в періоді загострення при всіх формах захворювання (атопічна (АТБА) - 54 хворих, неатопічна (НАБА) - 52 пацієнти, змішана (ЗМБА) - 53). Діагноз БА встановлювався згідно рекомендаціям GINA (2012) [23] та «Уніфікованому протоколу діагностики і лікування бронхіальної астми у дітей (Наказ Міністерства охорони здоров'я України №868, 2013)». Антимікробну активність ГКС вивчали методом двократних серійних розведень з визначенням мінімальної інгібуючої концентрації (МІК, мкг / мл) з додаванням ГКС в середніх дозах, рекомендованих GINA (2012) при лікуванні БА, з оцінкою їх впливу на ріст мікроорганізмів. Також антимікробну активність ГКС аналізувалася в залежності від кількості метильних груп  $\text{CH}_3$  і / або галогенів - Cl, F в хімічній структурі ГКС.

**Загальна характеристика роботи.** Проведене дослідження показало, що в мокротинні дітей, хворих на бронхіальну астму, при всіх клінічних формах захворювання визначалися *S. aureus*, *S. pyogenes*, *E.coli*, *Pr. mirabilis*, *Ps. aeruginosa*, *C. albicans*. У 29,6% дітей з БА в мокроті висівали асоціації вищеперерахованих мікроорганізмів. Встановлено, що преднізолон, який в своєму складі не містить метильную групу або галогени, не проявив своєї супутньої антимікробної активності. При цьому метилпреднізолон, що містить (CH<sub>3</sub>) групу, виявився в 1,7 рази більше активним у зрівнянні з преднізолоном до *S.aureus* і *S. pyogenes* ( $p < 0,05$ ), в 1,5 рази - до *Pr. mirabilis* ( $p < 0,05$ ) і в 1,2 рази - до *E. coli* ( $p < 0,05$ ). Дексаметазон, у структурі якого є (F) перевищив активність преднізолону до *S. aureus* і *S. pyogenes* в 2,5 рази ( $p < 0,05$ ), до *Pr. mirabilis* - в 3,7 рази ( $p < 0,05$ ) і до *E. coli* - в 1,2 рази ( $p < 0,05$ ). Аналогічні дані показали галогеновмісні полькортолон і бекламетазона дипропіонат. У той же час флутиказону пропіонат, що має дві галогенові сполуки і метильну (2 F і CH<sub>3</sub>) перевищив активність преднізолону до *S. aureus*, *S. pyogenes*, *Pr. mirabilis* і *E. coli* відповідно в 4,4 - 5,2 рази ( $p < 0,05$ ).

Таким чином, встановлено, що у дітей з БА при всіх клінічних формах захворювання в періоді загострення в мокроті визначалися різні мікроорганізми як Г +, так і Г-, а також гриби роду *C. albicans*. При цьому у третини хворих висівали їх різні асоціації. Показано, що не всі ГКС проявляють супутню антимікробну активність, а тільки ті, в хімічну структуру яких входили метил-і галогеновмісні з'єднання. Антимікробний потенціал ГКС зростає впершу чергу у дифторметилвмісного флутиказону пропіонату, а також в деякій мірі у галогеновмісних дексаметазону, полькортолону і беклометазону дипропіонату. З огляду на це, слід диференційно підходити до призначення ГКС для тривалого застосування в середньотерапевтичних дозах для пролонгування ремісії захворювання і зниження частоти її зривів адже застосування низьких доз призводить до формування резистентності мікроорганізмів з подальшим розвитком ко-селекції штамів, а високі дози ведуть до формування вторинного імунодефіциту в бронхолегеневій системі за рахунок колонізації патогенною та

умовно патогенною мікрофлорою і розвитком дизбіотичних процесів, що призводить до частих рецидивів та збільшення тяжкості перебігу захворювання.

## ДОДАТКИ

### ДОДАТОК 1

#### Рекомендовані препарати, в залежності від тяжкості БА – для дорослих та дітей старше 5 років

Для всього перебігу: на додачу до регулярного щоденного застосування препаратів, які контролюють тяжкість протікання БА, необхідно при потребі використовувати інгаляційні агоністи  $\beta$ 2-адренорецепторів швидкої дії для усунення симптомів БА, але не частіше 3-4 разів на добу. На кожному етапі важливу роль відіграє навчання пацієнтів.

Тяжкість перебігу	Щоденний прийом препаратів, що контролюють протікання БА <sup>2</sup>	Інші можливі варіанти лікування <sup>3</sup>
Интермітуюча БА	– немає необхідності	

Персистуюча БА, що легко протікає	– інгаляційні ГКС в низьких дозах	– теофілін тривалого вивільнення або – модулятори лейкотрієнів
Персистуюча БА середньої ступені тяжкості	– інгаляційні ГКС в низьких дозах плюс інгаляційні агоністи $\beta_2$ -адренорецепторів тривалої дії	– Інгаляційні ГКС в середніх дозуваннях + теофілін тривалої дії або – Інгаляційні ГКС в середніх дозуваннях + пероральні агоністи $\beta_2$ -адренорецепторів тривалої дії або – Інгаляційні ГКС в високих дозах або – Інгаляційні ГКС в середніх дозуваннях + модулятор лейкотрієнів
Персистуюча БА тяжкого перебігу	– Інгаляційні ГКС в високих дозах – Інгаляційні агоністи $\beta_2$ -адренорецепторів тривалої дії + один або декілька з нижчеперахованих (за необхідністю): – модулятор лейкотрієнів – пероральний агоніст $\beta_2$ -адренорецепторів тривалої дії – пероральний ГКС – анти-IgE <sup>5</sup> -антитіл	
Для всього перебігу: після досягнення контролю над БА і його збереженням не		



менше ніж 3 місяці, слід зробити спробу поступово знизити інтенсивність підтримуючої терапії з метою визначення мінімального обсягу лікування, необхідного для підтримки контролю.

## ДОДАТОК 2

### Активність ГКС у відношенні мікроорганізмів, висіяних з мокроти дітей, хворих на БА в залежності від хімічної структури



