

Т.І. Гавриленко, д.м.н., професор, Н.О. Рижкова, ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України; О.М. Охотнікова, д.м.н., професор, С.М. Руденко, Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ

Особливості імунного статусу дітей раннього віку з повторними епізодами бронхообструкції на тлі лікування дезлоратадином

У наш час бронхіальна астма (БА) залишається одним із найпоширеніших хронічних захворювань органів дихання у дітей і є актуальною проблемою педіатрії та клінічної медицини в цілому. У більшості розвинених країн спостерігається підвищення захворюваності та смертності від цієї тяжкої недуги у всіх вікових групах. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), сьогодні на БА хворіють понад 300 млн осіб у світі (GINA, 2010), при цьому кількість пацієнтів з таким діагнозом стрімко зростає. Згідно з результатами епідеміологічних досліджень поширеність БА у світі коливається від 1 до 18%, а серед дитячого населення – у межах 5-10% [1-3], тоді як за даними офіційної статистики захворюваність на БА серед дітей в Україні становить 5,78 випадку на 1 тис. дитячого населення [4].

Алергічні захворювання відносять до імуноопосередкованих станів [5, 6].

Генетично детермінована відповідь Th2-типу призводить до гіперпродукції каскаду інтерлейкінів (IL)-4, IL-5, IL-9, IL-13. Кожен з Th2-цитокінів впливає на загальну імунну відповідь, але проведені дослідження свідчать про особливу роль IL-13 у регуляції алергічного процесу [7, 8]. IL-13 виділяється активованими Т-хелперами 2 типу і має важливе значення в активації В-лімфоцитів, підвищуючи їх антигенпрезентуючу здатність і функціональну активність щодо синтезу IgE і IgG4, знижує синтез інтерферону γ (ІФНγ), відіграє ключову роль у розвитку гіперчутливості дихальних шляхів, їх ремоделюванні та еозинофільному запаленні [7, 8]. Також одним із провідних цитокінів, які беруть участь у регуляції балансу між Th1- та Th2-клітинами, сприяючи Th1-відповіді, є IL-12.

IL-12 продукується макрофагами, дендритними клітинами і лімфоцитами та стимулює ріст і диференціювання Th1-клітин, біосинтез ІФНγ, інгібує процес утворення IgE [9]. IL-12 розглядають як ранній фактор розвитку імунної відповіді, і він є інгібітором синтезу IgE. IL-12 слугує посередником між макрофагами та лімфоцитами, вродженим і набутих імунітетом. Це проявляється в його здатності регулювати співвідношення клітинної і гуморальної ланок імунної відповіді через стимуляцію диференціювання Т-хелперів у напрямку Т-хелперів 1 типу.

За деякими даними, рівень IL-12 був вірогідно нижчий у дітей з обтяженим анамнезом щодо БА і корелював із більш високими показниками об'єму форсованого видиху за першу секунду (ОФВ₁) [10].

Незважаючи на успіхи у сфері імунології, цитокінові механізми алергічних захворювань залишаються предметом дискусії, що вимагає проведення подальших досліджень.

Однією з найважливіших проблем, які обговорюються алергологами, є можливість ефективного використання лікарських засобів з метою профілактики розвитку БА у дітей раннього віку.

З огляду на значне поширення і системність алергічної патології у дітей молодшого віку зростає інтерес до використання H₂-антигістамінних препаратів (H₂-АГП) II покоління [11], які володіють протизапальною активністю за рахунок пригнічення виділення прозапальних цитокінів, у тому числі IL-4, IL-6, IL-8, IL-13, хемокінів,

простагландину D2, лейкотриєну C4, гальмування хемотаксису і процесу активації еозинофілів, зменшення клітинної інфільтрації в ранній та пізній фазах алергічної реакції.

H₂-АГП II покоління та їх метаболіти характеризуються відсутністю М-холінолітичного й седативного ефекту, тривалістю дії до 24 год, можливістю однократного прийому протягом доби і збереженням ефекту у разі тривалого використання [12], завдяки чому їх вважають препаратами вибору у дітей серед H₂-АГП. До активних метаболітів H₂-АГП II покоління належить дезлоратадин.

Метою роботи було визначити особливості імунологічних показників у дітей з повторними епізодами бронхообструкції та дослідити ефективність препарату дезлоратадин у складі комплексної терапії.

Матеріали і методи

Під спостереженням перебувала 71 дитина віком від 2 до 6 років із респіраторною алергічною патологією (діти з БА та діти з групи ризику щодо її розвитку, які мали повторні епізоди обструктивного бронхіту – ОБ та обтяжений сімейний алергологічний анамнез).

Діагноз БА у дітей встановлювали згідно з Протоколом діагностики та лікування бронхіальної астми у дітей (наказ МОЗ України № 767 від 27.12.2005 р.). Верифікацію діагнозу ОБ здійснювали з дотриманням вимог Протоколу надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча пульмонологія» (наказ МОЗ України № 18 від 13.12.2005 р.).

Пацієнти основної групи (n=49) отримували терапію згідно з відповідними протоколами лікування БА й повторних епізодів ОБ з додаванням до терапії дезлоратадину (Едем, фармацевтична компанія «Фармак», Україна) у вигляді сиропу в дозі 2,5 мл 1 раз на добу протягом одного місяця (перша група). Діти групи порівняння (n=22) отримували лікування згідно з відповідними протоколами без додавання до терапії дезлоратадину (друга група). Групу контролю становили 12 здорових дітей. Розподіл обстежених дітей за статтю та нозологічною формою наведено в таблиці 1.

Отже, серед учасників дослідження переважали хлопчики (n=50; 70,4%). Більший ризик розвитку бронхообструкції у хлопчиків до 6-річного віку пов'язаний з вужчим діаметром дихальних шляхів і підвищеним тонусом бронхів, які починають зникати

на тлі гормональної перебудови організму в пубертатному віці.

Поєднання ОБ чи БА з алергічним ринітом та atopічним дерматитом спостерігалось у 16 дітей (33%) першої групи, з них у 12 (25%) пацієнтів – з алергічним ринітом, в одному випадку (2%) – з atopічним дерматитом, і у 3 дітей (6%) виявлено комбінацію atopічного дерматиту й алергічного риніту. Серед пацієнтів другої групи поєднання алергічної патології зареєстровано у 6 (27,2%) дітей, з них у 3 (13,6%) – з atopічним дерматитом і у 3 (13,6%) – з алергічним ринітом.

Усім дітям проводили імунологічне дослідження й визначали рівні IL-12 та IL-13 у сироватці крові методом імуноферментного аналізу за допомогою стандартних діагностичних наборів на імуноферментному аналізаторі.

Результати та обговорення

Як у хворих основної групи, так і у пацієнтів групи порівняння бронхообструктивний синдром у більшості випадків було купіровано на 4-5-й день лікування. Достовірної різниці між показниками дітей у групах не виявлено, але, за деякими даними [13], включення до базисної протирецидивної терапії дезлоратадину сприяло підвищенню ефективності контролю БА.

Дезлоратадин у складі комплексної терапії бронхообструктивного синдрому



Т.І. Гавриленко



Е.Н. Охотнікова

в дозі 2,5 мл 1 раз на добу протягом місяця добре переносяться дітьми. У хворих з поєднаною алергічною патологією відмічено швидкий початок дії препарату. Уже на 2-3-й день лікування у пацієнтів першої групи спостерігалось зменшення таких проявів алергії, як свербіж шкіри, ринорея і закладення носа, а також зниження потреби у деконгестантах, чого не реєстрували у дітей другої групи.

Під час порівняння показників клітинної та гуморальної ланок імунітету у пацієнтів першої і другої груп достовірних відмінностей не виявлено (табл. 2).

Під час порівняння показників досліджуваних груп із показниками здорових дітей було встановлено достовірне підвищення концентрації сироваткового рівня IgG як у першій (9,27±0,25 проти 6,24±0,40 г/л), так і другій групі (9,08±0,24 проти 6,24±0,40 г/л).

Також реєстрували достовірне підвищення рівня IgM (p<0,05) у пацієнтів першої і другої груп порівняно з відповідними показниками у здорових дітей (1,64±0,14 і 1,31±0,09 проти 0,96±0,10 відповідно). Отримані результати свідчать про посилення гуморальної ланки імунітету у хворих із повторними епізодами бронхообструкції і збігаються з даними інших дослідників [14].

Під час аналізу рівнів IL-12 та IL-13 у крові було виявлено достовірні відмінності (табл. 3).

Так, було встановлено достовірно нижчий (p<0,05) рівень IL-12 у дітей як першої (152,97±11,37 проти 212,06±21,23 пг/мл),

Таблиця 2. Показники клітинного та гуморального імунітету (M±m) у хворих із рецидивами ОБ, БА і здорових дітей

Показники	Здорові діти (n=12)	Хворі першої групи (n=49)	Хворі другої групи (n=22)
CD19, %, ×10 ⁹ /л	10,25±1,03	9,47±0,44	9,02±0,42
	0,38±0,04	0,35±0,03	0,31±0,03
CD3, %, ×10 ⁹ /л	66,94±1,16	68,09±1,0	66,65 ±0,92
	5,72±2,34	2,6±0,15	7,32±4,94
CD4, %, ×10 ⁹ /л	36,34±1,37	37,02±0,92	35,34 ±0,79
	1,89±0,17	1,42±0,08	1,29±0,12
CD8, %, ×10 ⁹ /л	29,69±0,60	31,22±0,63	31,78±1,49
	1,60±0,13	1,18±0,07	1,16±0,11
CD16, %, ×10 ⁹ /л	11,92±0,87	13,66±0,51	12,51 ±0,57
	0,55±0,06	0,53±0,04	0,44±0,06
CD4/CD-8, %	1,22±0,07	1,19±0,05	1,13±0,05
	1,12±0,08	1,22±0,06	1,08±0,05
НСТ спонтанний, % Нф	36,47±1,52	37,41±0,91	38,9±1,29
НСТ індукований, % Нф	42,52±1,62	44,18±0,82	45,26±1,31
Резервні можливості Нф, %	19,28±1,52	18,98±1,87	16,77±1,87
НСТ спонтанний, % Мц	9,47±0,41	8,82±0,37	9,03±0,41
НСТ індукований, % Мц	11,28±0,62	11,14±0,44	11,42±0,49
Резервні можливості Мц, %	29,31±2,67	27,67±2,89	27,13±2,17
IgG, г/л	6,24±0,40	9,27±0,25*	9,08±0,24#
IgA, г/л	1,56±0,06	1,54±0,13	1,68±0,14
IgM, г/л	0,96±0,10	1,45±0,08*	1,45±0,11#
sIgA слини, г/л	0,75±0,22	0,81±0,12	0,99±0,13

* достовірність різниці показників першої і контрольної групи, p<0,05;
#достовірність різниці показників другої і контрольної групи, p<0,05.

Таблиця 1. Розподіл обстежених дітей за статтю і нозологічною формою

Групи обстежених дітей	Стать				Нозологічна форма				Разом	
	чоловіча		жіноча		БА		ОБ			
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Хворі першої групи	36	73,4	13	26,6	20	40,8	29	59,2	49	69,0
Хворі другої групи	14	63,6	8	36,4	9	40,9	13	59,1	22	31,0
Разом	50	70,4	21	29,6	29	40,8	42	59,2	71	100,0

Таблиця 3. Показники рівнів IL-12 та IL-13 у хворих із рецидивами ОБ, БА і здорових дітей

Цитокіни	Групи порівняння				
	Діти групи контролю (n=12)	Хворі першої групи (n=49)		Хворі другої групи (n=22)	
			до лікування	після лікування	до лікування
IL-12, пг/мл	212,06±21,23	152,97±11,37	176,07±15,34	153,69±12,43	164,23±13,63
IL-13, пг/мл	4,91±1,76	26,84±3,59	14,40±3,62	25,93±3,45	19,85±3,87
Індекс IL-12/IL-13	43,2	5,7	12,2	5,9	8,2

так і другої групи (149,69±12,43 проти 212,06±21,23 пг/мл) порівняно з показниками дітей контрольної групи. Під час співставлення рівнів IL-13 виявлено достовірно вищий рівень ($p<0,001$) цитокіну у хворих першої і другої груп порівняно з показниками у здорових дітей (26,84±3,59 і 25,93±3,45 проти 4,91±1,76 пг/мл відповідно), що збігається з даними інших дослідників [15, 16].

Співставлення рівнів цитокінів після лікування продемонструвало достовірне зниження IL-13 у хворих першої групи з 26,84±3,59 до 14,40±3,62 пг/мл ($p<0,05$), у пацієнтів другої групи також спостерігалося зниження цього показника з 25,93±3,45 до 19,85±3,87 пг/мл, проте достовірних значень різниці не досягнуто. Порівняно з показниками у здорових дітей зберігався достовірно вищий рівень IL-13 у дітей як першої, так і другої групи (14,40±3,62 і 19,85±3,87 проти 4,91±1,76 пг/мл відповідно; $p<0,05$).

Рівень IL-12 у пацієнтів першої групи на тлі лікування підвищувався з 152,97±11,37 до 176,07±15,34 пг/мл і досягав достовірної різниці показників ($p<0,05$), у дітей другої групи також реєстрували помірне підвищення рівня IL-12, але різниці не була статистично значущою. Під час порівняння показників IL-12 у пацієнтів першої групи (176,07±15,34 пг/мл) і здорових дітей (212,06±21,23 пг/мл) рівень цитокіну у хворих першої групи був нижчим, ніж у контрольній групі, але різниці була не достовірною ($p>0,05$). Отримані результати можуть свідчити про наблизження рівня IL-12 у дітей із повторними епізодами бронхообструкції на тлі лікування до показників здорових дітей, але ці дані потребують додаткового дослідження.

З огляду на антагоністичну дію IL-12 та IL-13 було логічним визначати інтерлейкіновий індекс – відношення рівня IL-12 до IL-13 (табл. 3). У здорових дітей цей індекс був значно вищим порівняно з показниками дітей першої і другої груп – 43,2 до 5,7 і 5,9 відповідно. На тлі лікування спостерігалося незначне підвищення індексу як в основній групі (12,2), так і в групі порівняння (8,2). Для більш точної оцінки результатів дітей першої групи розподілили на дві підгрупи – пацієнти з БА ($n=20$) та хворі на ОБ ($n=29$). Під час детального обстеження було виявлено дітей з вихідним більш вищим рівнем інтерлейкінового індексу IL-12/IL-13 (12,2).

У групі дітей з БА високий рівень інтерлейкінового індексу становив 24,1%, а у групі пацієнтів з ОБ – 35%. Після лікування відмічалось зростання частки дітей з високим індексом IL-12/IL-13 серед пацієнтів з БА до 37,9%, тоді як серед хворих на ОБ реєстрували збільшення кількості дітей з високим індексом до 55%. Такі дані свідчать про пригнічення алергічного запалення; більш виражений ефект спостерігався у дітей з ОБ.

Таким чином, результати проведеного дослідження вказують на індукцію Т-клітинної відповіді за Th1-типом та пригнічення алергічного запалення.

Висновки

1. Препарат дезлоратадин (Едем) продемонстрував високу клінічну ефективність, що підтверджено достовірними змінами рівнів IL-12 та IL-13.

2. Збереження високого рівня IL-13 у дітей на тлі лікування потребує додаткового дослідження і визначення його ролі в імунологічних механізмах алергічної патології.

3. Переносимість дезлоратадину була доброю у разі тривалого використання, у жодного з пацієнтів не зареєстровано будь-яких побічних реакцій.

4. З огляду на системну дію дезлоратадину (пероральне застосування) позитивний клінічний ефект відзначено не лише з боку органів дихання, а й з боку шкіри і носової порожнини.

Література

- Ласиця О.Л., Ласиця Т.С., Недельська С.М. Алергологія дитячого віку: Навч. посіб. – К.: Книга плюс, 2004. – С. 19-26, 135-136.
- Global strategy for asthma management and prevention. National Institutes of Health. National Heart, Lung and Blood Institute. – Revised 2009. – P. 112.
- Пухлик Б.М. Довідник з алергології: ТОВ «Доктор-Медіа», 2011. – С. 28.
- Клименко В.А. Вирусиндуцированная бронхиальная астма у детей: состояние проблемы и пути решения // Астма та алергія. – 2011. – № 4. – С. 50-57.
- Umetsu T. Asthma: an epidemic dysregulated immunity // Nature Publishing Group. – 2002. – Volume 3, № 8. – P. 715-720.
- William W. Busse, M.D. Asthma // N. Engl. J. Med. – 2001. – № 344. – P. 350-362.
- Wills-Karp M. Interleukin-13 in asthma pathogenesis // Immunol. Rev. – 2004, Dec; № 202. – P. 175-190.
- Chu Y.A. Common variant associated with asthma, interleukin 13 R130Q, promotes the production of IgE // International Journal of Immunogenetics. – 2012, 00. – P. 1-6.
- Sattar Jabbar Rahi. Study of serum interleukin-12 and total serum immunoglobulin-E in relation to bronchial asthma severity in childhood // Kerbala Journal of

- Pharmaceutical Sciences. – 2011. – № 2. – P. 103-111.
- Ruth Soferman. Interleukin-12 Peripheral Blood Levels in Asthmatic Children. // Allergy Asthma Clin Immunol. – 2007. – № 3 (4). – P. 128-133.
- Mincarini M. Antihistamines in the treatment of bronchial asthma. Present knowledge and future perspectives // Pulm. Pharmacol. Ther. – 2001. – Vol. 14. – № 4. – P. 267-276.
- Беш Л.В. Профілактика алергічних захворювань у дітей: наскільки можливо вона є сьогодні? // Дитячий лікар. – 2009. – № 1 (1). – С. 7-13.
- Безруков Л.О. Оцінка ефективності базисної терапії бронхіальної астми у школярів за різних типів запалення дихальних шляхів // Буковинський медичний вісник. – 2008. – Т. 12. – № 4. – С. 62-63.
- Магвієнко Ю.О. Особливості імунотерапії у хворих на бронхіальну астму та їх практичне значення // Астма та алергія. – 2012. – № 1. – С. 51-56.
- Karaman O. The effectiveness of asthma therapy alternatives and evaluating the effectivity of asthma therapy by interleukin-13 and interferon gamma levels in children // Allergy Asthma Proc. – 2007, Mar-Apr; № 28(2). – P. 204-209.
- Liu W.D. Serum levels of IL-12, TGFbeta1 and IgE in children with asthma // Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi. – 2008, Apr; № 10 (2). – P. 146-148.



Едем – потужний протиалергічний препарат тривалої дії³



Швидко усуває основні симптоми алергії та діє протягом 27 годин³



Володіє додатковими протизапальними властивостями³

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату Едем:

Склад. 1 таблетка містить дезлоратадину 5 мг, 1 мл сиропу містить дезлоратадину 0,5 мг.

Фармакологічна група. Антигістамінні засоби для системного застосування.

Показання до застосування. Для швидкого усунення алергічних симптомів, у тому числі полінозу та алергічного риніту (такі як чхання, виділення з носа, свербіж, набряк і закладеність носа, а також свербіж в очах, слюзотеча і лоскотання очей, свербіж у ділянці піднебіння і кашель); для усунення симптомів, пов'язаних із хронічною ідиопатичною кропив'яшкою (такі як свербіж, висипання).

Побічні ефекти. Зазвичай дезлоратадин добре переноситься, але іноді можливе виникнення побічних ефектів: підвищена стомлюваність, сухість у роті, головний біль. В окремих випадках можливі такікардія,

відчуття серцебиття, психомоторна гіперактивність, судороги, запаморочення, підвищення активності печінкових ферментів, підвищення рівня білірубину, гепатит, діарея, біль у животі, нудота, блювання, диспепсія, в поодиноких випадках – реакції гіперчутливості (включаючи анафілаксію, ангіоневротичний набряк, свербіж та кропив'янку).

Спосіб застосування. Едем приймають внутрішньо незалежно від прийому їжі.

Діти: від 6 до 11 місяців – по 2 мл сиропу (1 мг дезлоратадину) 1 раз на добу;

від 1 до 5 років – по 2,5 мл сиропу (1,25 мг дезлоратадину) 1 раз на добу;

від 6 до 11 років – по 5 мл сиропу (2,5 мг дезлоратадину) 1 раз на добу.

Дорослі та підлітки від 12 років – по 10 мл сиропу або 1 таблетка (5,0 мг дезлоратадину) 1 раз на добу.

З повною інформацією про препарат можна ознайомитись в інструкції для медичного застосування препарату Едем сироп та Едем таблетки.

Інформаційний матеріал для публікації в спеціалізованих виданнях для медичних та фармацевтичних працівників.

Р.П. МОЗ України № UA 8360/01/01 від 03.06.2008 р., Р.П. МОЗ України № UA 7746/01/01 від 19.11.2008 р.

ПАТ «Фармак», м.Київ, вул. Фрунзе, 63, тел.: (044)496-87-17.

1 – Препарат випускається ПАТ «Фармак» з серпня 2012 р.; 2 – Одна упаковка Едем таблеток 5 мг, №30 доступніша за ціною, ніж три упаковки Едем таблеток 5 мг, № 10.

3 – Інструкція до медичного застосування препарату Едем сироп, таблетки

Фармак