

6. Осовська Н. Ю., Кавацук О. О. Етіологічні чинники та структурні особливості аневризми аорти у пацієнтів різного віку. *Український кардіологічний журнал*. 2010. № 1. С. 104–112.

7. Sensitivity of the Aortic Dissection Detection Risk Score, a Novel Guideline-Based Tool for Identification of Acute Aortic Dissection at Initial Presentation. Results From the International Registry of Acute Aortic Dissection / A. M. Rogers et al. *Circulation*. 2011. Vol. 123. P. 2213–2218.

8. Diagnostic Accuracy of the Aortic Dissection Detection Risk Score Plus D-Dimer for Acute Aortic Syndromes: The ADVISED Prospective Multicenter Study / Nazerian P. et al.; ADVISED Investigators. *Circulation*. 2018. Vol. 137. P. 250–258. URL: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029457>; Originally published October 13, 2017.

9. Diagnosis and treatment of uncomplicated type B aortic dissection / M. Cooper et al. *Vasc Med*. 2016. Vol. 21(6). P. 547–552.

REFERENCES

1. Erbel R. et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: Document covering

acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Disease of European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J*. 2014; 35(41): 2873–926.

2. Howard D.P., Banerjee A., Fairhead J.F., Hands L., Silver L.E., Rothwell P.M. Oxford Vascular Study. Population-based study of incidence, risk factors outcomes, and prognosis of ischemic peripheral arterial events: implication for prevention. *Circulation* 2015; 132: 1805–1815.

3. Nazerian P. et al. Diagnostic accuracy of the aortic dissection detection risk score plus D-dimer for acute aortic syndromes. *Circulation* 2018. 137: 250–258.

4. Kravchenko I. M. Dissecting aortic aneurysm type B. Review of literary sources and analysis of own observations. Modern views on treatment tactics. *Visnyk sertsevo-sudynnoi khirurgii* 2016; 1(24): 98–101.

5. Skibchik V. A. Acute aortic dissection: diagnosis, treatment and prognosis. *Arterial hypertension* 2017; 3(55): 48–54.

6. Osovskaya N. Y., Kavacuk O. O. Etiological factors and structural fea-

tures of aortic aneurysm in patients of all ages. *Ukrainsky kardiologichnyy jurnal* 2010; 1: 104–112.

7. Rogers A.M. et al. Sensitivity of the Aortic Dissection Detection Risk Score, a Novel Guideline-Based Tool for Identification of Acute Aortic Dissection at Initial Presentation. Results From the International Registry of Acute Aortic Dissection. *Circulation* 2011; 123: 2213–2218.

8. Nazerian P. et al. and for the ADVISED Investigators. Diagnostic Accuracy of the Aortic Dissection Detection Risk Score Plus D-Dimer for Acute Aortic Syndromes: The ADVISED Prospective Multicenter Study. *Circulation* 2018; 137: 250–258. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029457> Originally published October 13, 2017.

9. Cooper M., Hicks C., Ratchford E.V., Salameh M.J., Malas M. Diagnosis and treatment of uncomplicated type B aortic dissection. *Vasc Med*. 2016; 21(6): 547–552.

Надійшла до редакції 20.04.2018

Рецензент д-р мед. наук,
проф. Ю. І. Карпенко,
дата рецензії 26.04.2018

УДК 616.248-085.37

Д. О. Лагода, В. І. Величко, Я. І. Венгер, В. Є. Нахашева

ОКРЕМІ НАПРЯМКИ ІМУНОКОРЕКЦІЇ У ПАЦІЄНТІВ З БРОНХІАЛЬНОЮ АСТМОЮ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 616.248-085.37

Д. А. Лагода, В. И. Величко, Я. И. Венгер, В. Е. Нахашева

ОТДЕЛЬНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ИММУНОКОРРЕКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

Бронхиальная астма (БА) представляет собой заболевание с четкими клиническими, физиологическими и морфологическими особенностями. По статистическим прогнозам, на фоне устойчивого роста заболеваемости БА до 2025 г. общее количество пациентов увеличится на 100 млн человек, в Европе насчитывается около 30 млн больных БА. Перспективное направление современной медицины — применение бактериальных иммунных препаратов в терапии аллергических заболеваний, обострение которых провоцируется инфекциями. Популярным среди пациентов и врачей является препарат «Бронхомунал». Сейчас на кафедре семейной медицины и общей практики Одесского национального медицинского университета проводятся исследования, имеющие целью улучшить астма-контроль у пациентов с БА. Больным основной группы вместе с базисной терапией было предложено получать лечение бактериальным лизатом в профилактической дозе. Проведенное лечение улучшает астма-контроль и делает течение БА более контролируемым.

Ключевые слова: бронхиальная астма, иммунитет, бактериальные лизаты, астма-контроль.

© Д. О. Лагода, В. І. Величко, Я. І. Венгер, В. Є. Нахашева, 2018



INDIVIDUAL DIRECTIONS OF IMMUNOCORRECTION OF PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

Bronchial asthma (BA) is a disease with clear clinical, physiological and morphological features. According to statistical forecasts, against the background of a steady increase in the incidence of asthma until 2025, the total number of patients will increase by 100 million people, in Europe there are about 30 million patients with asthma. Clinical studies that have been devoted to the analysis of the course of asthma with concomitant obesity and overweight have demonstrated a number of typical traits; it has been found that this is usually an older person, with the presence of various concomitant pathologies. Changes in lifestyles in industrialized countries have led to a reduction in the infectious burden, and this is associated with an increase in allergic diseases. Control over asthma can be achieved by using basic therapy that is proven and is the basis of treatment protocols, which include: leukotriene receptor antagonists, inhaled and systemic steroids. However, even with an individual approach when prescribing baseline therapy, it is not always possible to achieve the desired asthma control for each patient. Changing lifestyles in industrialized countries has led to a reduction in the infectious burden and is associated with an increase in allergic diseases. In 1989, D. P. Strachan with authors formed a "hygienic hypothesis", which suggests that reducing contact with infectious agents reduces the possibility of switching the Th2-cell immune response formed during the antenatal and neonatal periods with predominance of it over the Th1-cell response in the direction of a balanced ratio of T-helper cells 1-Th type and type 2, which promotes persistence of allergic inflammation. Thus, an infection that arose in a certain age, is considered as a protective factor in the development of atopy. The promising direction of modern medicine is the use of bacterial immune drugs in the treatment of allergic diseases, the exacerbation of which is provoked by infections. The drug Bronchomunal is popular among patients and doctors. Now, at the Department of Family Medicine and General Practice of the Odessa National Medical University, research is being carried out to improve asthma control in patients with asthma. Patients in the main group, together with baseline therapy, were asked to receive treatment with bacterial lysate in a prophylactic dose. The proposed treatment improves asthma control and makes the course of asthma more controllable.

Key words: bronchial asthma, immunity, bacterial lysates, asthma control.

Бронхіальна астма (БА) — це захворювання з чіткими клінічними, фізіологічними та морфологічними особливостями. Її найважливішими клінічними проявами є епізоди задухи, особливо вночі, що супроводжується кашлем [1]. Захворювання поширене, потенційно небезпечне, є значним тягарем для пацієнтів, їхніх родин і суспільства загалом. Воно обмежує життєдіяльність, що зменшує працездатність пацієнта, спричиняє загострення респіраторних симптомів, які інколи потребують невідкладної допомоги і можуть бути фатальними. Усе вищевикладене є ключовими проблемами БА.

Нині, за даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), кількість хворих на БА у світі сягає близько 300 млн людей. За статистичними прогнозами, на фоні стійкого зростання захворюваності на БА до 2025 р. загальна кількість па-

цієнтів збільшиться на 100 млн, в Європі налічується майже 30 млн пацієнтів з БА [2]. Сьогодні БА вважається хворобою цивілізації — такий висновок можна зробити на підставі динаміки росту захворюваності та темпів розвитку суспільства у тій чи іншій країні. Так, найвищі показники захворюваності на астму зафіксовані у країнах з розвинутою економікою: це Велика Британія (15,3–18,4 %), США (10,9 %), Ізраїль (9 %), Фінляндія (8 %), Німеччина (6,9 %). Україна посідає далеко не останнє місце у цьому списку, за приблизними підрахунками близько 8,3 % населення страждає на БА, проте цей відсоток дуже близький та може коливатися залежно від регіону та місця проживання (сільська місцевість або місто) [3].

Оцінка розповсюдженості БА у світі залежить не тільки від рівня захворюваності, а й від

такого важливого показника, як DALY (Disability Adjusted Life Year — дослівно «рік життя, що змінений або втрачений у зв'язку з втратою працездатності»), що становить 1 % від загального світового збитку внаслідок захворювань [4]. За даними спеціалістів, у світі від астми помирає 250 тис. людей на рік, проте цей показник має обернену залежність від економічної складової країни [1]. Отже, якщо найвищий рівень захворюваності у світі зареєстровано у Великій Британії, Нідерландах, США, то смертність у цих країнах від БА у середньому не перевищує 0,3 % на 100 тис., тимчасом як у країнах з меншим відсотком пацієнтів, хворих на БА, та з менш розвинутою економікою, наприклад в Узбекистані, Росії, Україні, Албанії, показник смертності коливається від 1 до 2 % на 100 тис. населення, що хворіє на БА.



У 2014 р. Global Allergy and Asthma European Network провело метааналіз, у якому підтверджено зв'язок БА та надмірної маси тіла (НадМТ) і ожирінням у популяції восьми європейських країн [1]. Клінічні дослідження, присвячені аналізу перебігу астми при супровідному ожирінні та НадМТ, продемонстрували низку типових рис, а саме: було виявлено, що це, як правило, особи старшого віку, з наявністю різної коморбідної патології. Є вказівки на те, що асоційованість астми й НадМТ більш притаманна жінкам. Це може бути пов'язано як із залежністю перебігу астми від змін гормонального фону, так і з особливостями механізму взаємозв'язку цих захворювань з урахуванням вихідної специфіки метаболізму жирової тканини у жінок [5].

Однак, згідно з даними більшості дослідників, суттєвої різниці за основними демографічними показниками між хворими на астму з НадМТ і без неї не виявлено [6; 7]. Це ще раз підкреслює, що вплив НадМТ на перебіг БА залежить переважно не від способу життя і соціального становища пацієнта, а має, швидше за все, об'єднаний патогенетичний характер.

Імовірним механізмом взаємозв'язку БА і НадМТ або ожиріння може бути каскадна реакція, що включає в себе низку реакцій, коли вільні жирні кислоти викликають оксидативний стрес, який впливає на фактор некрозу пухлини (ФНП- α) та хемотаксис моноцитів, що, у свою чергу, діє на моноцити та викликає їхню міграцію. Така взаємодія спричинює реакцію у жировій тканині, а саме виділення адипоцитами лептину і ФНП- α , а моноцити вивільняють ФНП- α , ІЛ-1 β , ІЛ-6, які провокують запалення та Th-2

імунну відповідь, що призводить до появи або загострення БА [8].

Таким чином, за результатами досліджень, і астма, і ожиріння або НадМТ є захворюваннями, що формують в організмі стійкий хронічний запальний процес [9]. У першому випадку більш локальний, зосереджений переважно у стінках дихальних шляхів, у другому — хронічний загальний, який впливає на багато органів і систем. Умовами підтримки такого запалення і його подальшого посилення можуть бути залучення у цей процес великих об'ємів біологічних тканин, у першу чергу жирової, а також участь у ньому імунної системи, зокрема вродженого і гуморального імунітету. Поєднання і взаємне посилення цих факторів призводять до більш тяжкого клінічного перебігу астми та зменшення контролю захворювання [10].

Фактори, що впливають на ризик розвитку БА, можна розділити на ті, які зумовлюють розвиток захворювання, та ті, що провокують появу симптомів. Деякі фактори належать до обох груп. До першої групи входять внутрішні фактори (у першу чергу, генетичні), до другої, зазвичай, — зовнішні фактори [1; 11]. Однак механізми впливу цих факторів на розвиток та прояви БА є складними і взаємозалежними. Наприклад, схильність до БА, ймовірно, визначається як взаємодією генів між собою, так і їхнім контактом із зовнішніми факторами [1; 12]. Крім того, наводяться дані про те, що особливості розвитку, наприклад дозрівання системи імунної відповіді та терміни контакту зі збудниками інфекцій у перші роки життя дитини, також є важливими факторами, що впли-

вають на ризик розвитку БА у генетично схильних осіб [13; 14].

Контролю над БА можна досягти, застосовуючи базисну терапію, ефективність якої доведена і яка є основою протоколів лікування, що включає в себе: антагоністи лейкотрієнових рецепторів, інгаляційні та системні глюкокортикостероїди (ГКС).

Ці лікарські засоби застосовуються дуже широко та мають чимало позитивних ефектів, у тому числі протизапальну дію, що пригнічують гостре та хронічне запалення, збільшують апоптоз еозинофілів і посилюють транскрипцію генів, які зменшують продукцію протизапальних цитокінів [15].

Базисна терапія розроблена детально та спрямована на те, що пацієнт буде почувати себе повноцінним членом суспільства, проте при призначенні базисної терапії потрібно орієнтувати пацієнта на тривале лікування в умовах регуляторного лікарського контролю й самоконтролю.

Крім того, є ще одна група засобів, які застосовуються для підтримки ступеневої базисної терапії, — стабілізатори мембран тучних клітин (СМТК). Це препарати, що перешкоджають відкриттю кальцієвих каналів і надходженню кальцію у тучні клітини. Вони пригнічують кальцієзалежну дегрануляцію клітин і вихід із них гістаміну, що, у свою чергу, активує тромбоцити та лейкотрієни.

До недоліків СМТК належить те, що вони не знімають вже наявний підвищений тонус гладких м'язів, а також те, що профілактичний ефект розвивається поступово, протягом 2–12 тиж. Стабілізатори мембран тучних клітин добре поєднуються з іншими засобами для профілактики бронхообструктивного синдрому. У де-



яких випадках використання їх дозволяє зменшити дозу або припинити прийом кортикостероїдів і бронходилататорів.

Проте навіть при індивідуальному підході у разі призначення базисної терапії не завжди вдається досягти бажаного астма-контролю у кожного пацієнта. Можливо, це пов'язано з гетерогенністю індивідуальної відповіді на протиастматичне лікування. Причиною може бути генетично детермінований тяжкий перебіг БА, що потребує призначення високих доз ГКС, і виникнення пов'язаних з ними ускладнень [12]. Ще однією, не менш вагомою, причиною може виявитися недостатність окремої ланки імунної системи, а саме Th-2 імунної відповіді.

Крім того, не можна забувати про таку важливу складову спілкування пацієнта з лікарем, як комплаєнс, якого можна досягти тільки при ефективному лікуванні.

Терапія БА повинна включати в себе два напрямки: лікування та профілактику, зокрема профілактику тяжкого перебігу захворювання. Сучасна медицина взагалі стоїть на засадах профілактики, а у запобіганні БА профілактика є базисною для лікарів загальних спеціальностей і алергологів.

Таким чином, слід звернути увагу на недостатній астма-контроль, визначити нові шляхи для вдосконалення лікування та профілактики БА. На нашу думку, препарати, що мають імунокоригувальні властивості, спроможні змістити імунні відповіді в організмі людини, тим самим вони можуть сприяти розвитку толерантності до алергену, що, у свою чергу, зменшить прояви БА та поліпшить її перебіг [16].

Останніми роками все більшого підтвердження набуває

гіпотеза К. Janeway про важливість системи вродженого імунітету в реалізації початкових стадій реакції адаптивного імунітету [17]. Клітини системи вродженого імунітету можуть розрізняти консервативні й еволюційні відношення молекул. Серед рецепторів, що мають властивість розпізнавання у системі вродженого імунітету, ключовою ланкою є Toll-подібні рецептори, або TLR [18; 19]

Епідеміологічні дані свідчать про те, що дисбаланс у системі Th-відповіді може бути спричинено недостатністю мікробного впливу у ранньому дитячому віці під час активного розвитку імунної системи через знижену активацію TLR [20]. Сьогодні встановлено наявність у людини десяти TLR-рецепторів. Зв'язуючись із консервативними структурами мікроорганізмів, TLR-рецептори проводять сигнали, що активують та індукують всередині клітини прозапальні реакції вродженого імунітету, тим самим беруть участь у реалізації механізмів імунного захисту [21].

Toll-подібні рецептори належать до великого суперсімейства трансмембранних сигнальних образ-розпізнавальних рецепторів (PRR) I типу — рецепторів IL-1R/TLR, еволюційно незмінних від черв'яка *Caenorhabditis elegans* до ссавців. Згідно з сучасними уявленнями, TLR-рецептори є центральною ланкою багату-ступеневої системи розпізнавання патоген-асоційованих молекулярних структур, порушення яких при інфікуванні організму призводить до активації кількох груп генів, що беруть участь у регуляції запального процесу, вроджених механізмів захисту від інфекційних агентів, зокрема відповідальних за синтез пептидів, ак-

тивних проти інфекційних агентів і медіаторів запалення, HLA-антигенів.

Скринінг гена TLR2-рецептора у 796 дітей у межах програми "Environment of Asthma" показав, що поліморфізм (+1350 T>C (rs3804100)) вельми пов'язаний з БА. Аallel C, а також CT- або CC-генотип є протективними, а аallel T і TT-генотип пов'язані зі схильністю до астми [19].

Поліморфізм Asp299Gly у гені *TLR4* (rs4986790) охоплює позаклітинний домен рецептора і призводить до зниження спорідненості інгаляційних ліпополісахаридів до TLR-4-рецептора і, як наслідок, до зниження продукції ІЛ-10 і ІЛ-12, залучених у диференціювання Th1 імунної відповіді.

Зміна способу життя у промислово розвинених країнах сприяє зниженню інфекційного тягаря і пов'язана зі зростанням алергологічних захворювань. До такої думки ще у 1989 р. дійшли D. P. Strachan et al. Цю гіпотезу підтверджено дослідженням, у якому було доведено зворотний кореляційний зв'язок між сінною лихоманкою та кількістю старших братів і сестер у 17 000 британських дітей. Так, автор сформулював «гігієнічну гіпотезу», у якій ідеться про те, що зменшення контакту з інфекційними агентами знижує можливість перемикання сформованої в антенатальному і неонатальному періодах Th2 клітинної імунної відповіді з переважанням її над Th1 клітинною відповіддю в напрямку збалансованого співвідношення Т-хелперів 1-го і 2-го типів, що сприяє персистуванню алергічного запалення. Таким чином, інфекція, яка виникла в певний віковий період, розглядається як протективний фактор у розвитку atopії [22].



На адекватному балансі активності Th1- і Th2-хелперів багато в чому формується нормальне функціонування імунної системи [23]. Зміна співвідношення Th1- і Th2-клітин відзначається при різних інфекціях, викликаних внутрішньоклітинними агентами. Th1-клітини посилюють клітинний тип імунної відповіді й експресують ІЛ-2, ІНФ- γ . У свою чергу, Th2-клітини опосередковують розвиток гуморальної імунної відповіді та продукують ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-13 [24].

У разі наявності у людини такої коморбідності, як астма та внутрішньоклітинна інфекція, постійно підтримується хронічне запалення у стінці дихальних шляхів. У процесі запалення запускається каскад реакцій, а саме: лімфоцити, які контролюють продукцію антитіл, виробляють регуляторні фактори, що призводять до продукування антитіл, переважно класу IgE, а саме ІЛ-4, ІЛ-13, а вони залучають до місця запалення еозинофіли і сприяють подальшій активації ІЛ-5, G-CSF, GM-CSF. Ці клітини належать до Th2-лімфоцитів, які секретують біологічно активні регуляторні білки, зокрема ІЛ-4, ІЛ-13, ІЛ-5, що дістали назву цитокінів Th2-профілю. Таким чином, при БА утворюється «хибне коло», що підтримує характерне хронічне запалення у стінці дихальних шляхів [25].

Перспективним напрямом сучасної медицини є застосування бактеріальних імунних препаратів у терапії алергічних захворювань, загострення яких провокується інфекціями. З огляду на особливості перебігу БА, ускладнену вогнищами хронічної інфекції (поєднання інфекційного процесу і наявності дефектів у імунній системі, перш за все, в механізмах вродженого імунітету і

T-клітинній ланці), застосування бактеріальних імуномодуляторів є патогенетично обґрунтованим методом терапії. Включення бактеріальних імуномодуляторів дозволяє фізіологічно регулювати функціональну активність імунної системи і має профілактичну спрямованість щодо запобігання рецидивам і ускладненням БА, про що йшлося вище. Ці препарати сприяють індукції імунітету проти низки значущих збудників гнійно-запальних захворювань, які часто ускладнюють алергічний процес [26].

Звернімося до деяких представників цієї групи препаратів. «Продигозан» — стафілококова вакцина, що має певні недоліки, а саме нестандартність виготовлення, складність виділення, відсутність бажаного контролю виділених штамів. З розвитком фармакології почали виробляти препарати, що мають певні переваги і характеризуються позитивним впливом при їхньому застосуванні. Ці препарати містять у своєму складі лізати або рибосомально-протеогліканові комплекси умовно-патогенних мікроорганізмів («Бронхо-ваксом», «Бронхомунал», «Рибомуніл», «ІРС-19», «Рузам» та ін.) [27; 28].

Накопичено значний досвід застосування таких препаратів за кілька десятиріч при хронічній інфекційній патології різних органів і систем та при алергічних захворюваннях. Деякі дослідники вказують на їхній позитивний клінічний ефект при гострих респіраторних захворюваннях (ГРЗ), а саме зменшення на 85 % частоти ГРЗ, поліпшення функції зовнішнього дихання, зниження потреби в антибактеріальних препаратах і нормалізація імунних параметрів. Насамкінець, це покращує якість жит-

тя пацієнтів. Важливим моментом призначення імунних препаратів є включення їх у комплексну терапію разом з протизапальними засобами, що значно підвищує ефективність лікування та комплаєнс пацієнта з лікарем.

Так, препарати «ІРС-19» та «Імудон» є невід'ємною частиною профілактичних і лікувальних програм терапії ЛОР-органів у дітей і дорослих, у тому числі при алергопатології, обтяженій вогнищами хронічної інфекції (хронічний тонзиліт, аденоїдит, бронхіт, риносинусит, отит). Ці медикаменти належать до терапевтичних бактеріальних вакцин, тобто виявляють протективну активність щодо мікроорганізмів, які входять до їхнього складу, поряд з вираженою імунокоригувальною активністю. За останні роки кількість авторів, які позитивно оцінюють цей метод терапії, зростає. Ці препарати, згідно з класифікацією імуномодуляторів, виділяють в окрему групу і поділяють на природні та синтетичні, системної та місцевої дії. До препаратів системної дії належать «Бронхомунал», «Бронхо-ваксом», «Рузам» та «Рибомуніл»; до місцевої дії — «Імудон» та «ІРС-19».

У створенні препаратів мікробного походження можна виділити три основні напрями:

- 1) бактеріальні лізати («Бронхомунал», «Імудон», «ІРС-19»);
- 2) фракції клітинних оболонок бактерій («Рибомуніл», напівсинтетичний — «Лікопід»);
- 3) препарати на основі нуклеїнових кислот («Деринат», «Полудан»).

Мішенями для препаратів мікробного походження служать фагоцити — нейтрофіли і макрофаги. Антигенні детермінанти, що містяться в препаратах, розпізнаються за допомогою TLR (2, 4, 6, 9-го типів) ре-



цепторами макрофагів, нейтрофілів, тучних й епітеліальних клітин, тобто через активацію вродженого імунітету. Це приводить до активації клітин, їхньої фагоцитуючої активності, синтезу прозапальних цитокінів і переключення імунної відповіді Th2 на Th1 імунну відповідь.

Проведено рандомізоване подвійне сліпе дослідження впливу «Рибомунілу» на клінічну картину і показники імунітету хворих на хронічний бронхіт з частими (більше 3 разів на рік) і тривалими (21 день і більше) загостреннями. Пацієнти отримували «Рибомуніл» або плацебо, спостереження здійснювалося протягом 2 років з моменту початку дослідження.

Властивості «Рибомунілу» забезпечують препарату добру ефективність, підтверджену в 19 європейських подвійних сліпих плацебоконтрольованих дослідженнях і узагальнену в метааналізі (n=2117: 902 дорослих пацієнти, 1215 дітей; n=1062 — прийом «Рибомунілу», n=1055 — плацебо). Застосування «Рибомунілу» дозволяє зменшити кількість рецидивів респіраторних інфекцій на 54–78 %, тривалість рецидиву на 42–79 % і необхідність використання антибіотиків на 38 % [29].

Дослідження J. Bousquet і D. Oliver [30] показали достовірно зниження кількості інфекційних епізодів на 82 % порівняно з плацебо у дорослих пацієнтів із хронічними обструктивними захворюваннями легень (ХОЗЛ; $p < 0,02$; n=180; 44 % курців). Серед осіб, які приймали «Рибомуніл», значно покращилися показники функції зовнішнього дихання.

У дослідженні J. P. Girard et al. показано, що добрий ефект від лікування досягається пе-

реважно у пацієнтів, які почали прийом «Рибомунілу» у фазі ремісії ХОЗЛ, що пов'язано з вакциноподібною дією препарату.

Нині популярним серед пацієнтів і лікарів, поряд з «Рибомунілом», є препарат «Бронхомунал» (фірма «Lek», Словенія). «Бронхомунал» містить ліофілізований лізат 8 основних збудників захворювань дихальних шляхів: *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pyogenes*, *Klebsiella ozaenae*, *Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarrhalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus pneumoniae*. Препарат впливає на різні ланки імунних реакцій: активує процеси перекисного окиснення в макрофагах/моноцитах, що сприяє знищенню інфекційних агентів, стимулює секрецію простагландину E2, ІЛ-1, ФНП- α макрофагально/моноцитарними клітинами (ці цитокіни активують Т- і В-лімфоцити, а ФНП- α — клітинну цитотоксичність), активізує природні кілери, стимулює вивільнення цитокінів ІЛ-6, ІЛ-8, інтерферону- γ , підсилює експресію молекул адгезії на макрофагально/моноцитарних клітинах і гранулоцитах LEA-1, MAC-1, p-150, ICAT-1, що забезпечує кооперацію з Т-лімфоцитами й антигенпрезентуючими клітинами, збільшує кількість секреторного ІgА, сироваткових ІgА, ІgG, ІgM, зменшує концентрацію сироваткового ІgЕ.

Наразі на кафедрі сімейної медицини та загальної практики Одеського національного медичного університету проводяться дослідження, що мають на меті покращити астмаконтроль у пацієнтів з БА на тлі НадМТ або ожиріння. Дослідження тривають, проте можна зробити попередні висновки на основі проміжних отриманих результатів.

У дослідженні вже взяли участь 38 пацієнтів віком від 18 до 57 років (середній вік 41 рік) з тривалістю захворювання від 1 міс. до 40 років (у середньому (11,0 \pm 8,5) року). Діагноз встановлювали відповідно до міжнародних погоджувальних документів. Дослідження проводиться за критеріями включення/виключення. **Включення:** згода на участь у дослідженні, пацієнти віком 18–60 років, НадМТ або ожиріння, БА різного ступеня тяжкості, часті застуди переважно бактеріально-вірусного ґенезу в анамнезі. **Виключення:** відмова брати участь у дослідженні, гостра інфекція, гостра патологія та декомпенсація будь-якої соматичної супровідної патології, ендокринологічне ожиріння, метаболічний синдром, онкологічна патологія, психічні розлади.

Обстеження включають заповнення анкет, що мають на меті розширений збір анамнезу пацієнта. Пацієнти проходять стандартний тест астмаконтролю (АСТ-тест). Статистичну обробку даних здійснювали за допомогою програмного забезпечення Microsoft Office Excel 2010, достовірність оцінювали за t-критерієм Стьюдента, відмінності визнавалися вагомими при рівні значущості $p \leq 0,05$.

Пацієнтам основної групи разом з базисною терапією було запропоноване лікування бактеріальним лізатом у профілактичній дозі, а саме по 1 капсулі (7 мг) на день натще-серце 10 днів на місяць поспіль, протягом 3 міс. Група порівняння отримувала лише базисну терапію, передбачену протоколом.

У ході дослідження пацієнти були розділені на групи: основна група — 22 пацієнти з НадМТ або ожирінням (ІМТ (34,45 \pm 3,26) кг/м²), до групи



порівняння увійшли 16 пацієнтів з НадМТ або ожирінням (ІМТ $(33,94 \pm 4,78)$ кг/м²). Під час проведення АСТ-тесту було визначено, що пацієнти основної групи та групи порівняння мали неконтрольований перебіг БА, який становив $15,6 \pm 0,2$ та $15,9 \pm 0,4$ відповідно ($p \leq 0,05$).

Після проведеного лікування тестували контроль астми (проводили АСТ-тест). Отримані такі результати: в основній групі — $20,01 \pm 0,05$, що, порівняно з показником до лікування — $15,6 \pm 0,2$, є позитивним зрушенням ($p \geq 0,05$), і при таких показниках астму можна вважати контрольованою; у групі порівняння — $16,5 \pm 0,16$ проти $15,9 \pm 0,4$ до лікування ($p \geq 0,05$). Отже, можна стверджувати, що запропоноване лікування покращує астма-контроль і робить перебіг БА більш контрольованим.

Отже, є підстави зробити такі висновки:

1. Бронхіальна астма являє собою гетерогенне захворювання, при якому проводиться стандартна терапія, проте вона не завжди є універсальною і не може контролювати перебіг астми.

2. Бактеріальні та вірусно-бактеріальні захворювання дихальних шляхів — один із найважливіших ланцюгів загострення бронхіальної астми та недостатнього астма-контролю.

3. Застосування препаратів бактеріального походження, а саме бактеріального лізату, позитивно впливає на перебіг захворювання й астма-контроль.

Ключові слова: бронхіальна астма, імунітет, бактеріальні лізати, астма-контроль.

ЛІТЕРАТУРА

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Date last updated: 2017.

2. Gibson J., Loddenkemper R., Sibille Y. *The European Lung White Book. Respiratory Health and Disease in Europe*. 2013. Vol. 42 (3). P. 559–563.

3. Holtzman M. J. Asthma as a chronic disease of the innate and adaptive immune systems responding to viruses and allergens. *Journal of Clinical Investigation*. 2012. Vol. 122 (8). P. 2741–2748.

4. J. Henderson K. L. Hancock, C. Armour. Asthma control in general practice — GP and patient perspectives compared. *Aust. Fam. Physician*. 2013. Vol. 42 (10). P. 740–743.

5. Impact of obesity on the severity and the therapeutic responsiveness of acute episodes of asthma / K. E. H. Yeh et al. *Journal Asthma*. 2014. Vol. 48 (6). P. 546–552.

6. Schatz M., Robert S. Zeiger. Overweight/Obesity and Risk of Seasonal Asthma Exacerbations. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2013. Vol. 6. P. 618–622.

7. Airway Inflammation is Augmented by Obesity and Fatty Acids in Asthma / H. Scott et al. *European Respiratory Journal*. 2011. Vol. 38 (3). P. 594–602.

8. Lean mass predicts asthma better than fat mass among females / A. Sood et al. *European Respiratory Journal*. 2011. Vol. 1 (37). P. 65–71.

9. *National Center for Environmental Health. Fact sheet 2010. Asthma and obesity*. URL: <http://www.cdc.gov>

10. Перцева Т. А., Нудьга Н. П. Астма и ожирение: какова взаимосвязь? *Український пульмонологічний журнал*. 2011. Т. 1. С. 61–64.

11. Федосеева В. Н., Федоскова Т. Г. Молекулярные механизмы формирования инфекционно обусловленных форм аллергии. *Российский аллергологический журнал*. 2013. № 2 (2). С. 298–300.

12. Будчанов Ю. И. Генетика бронхиальной астмы. *Практическая медицина*. 2010. № 6 (45). С. 19–21.

13. Адо А. Д., Федосеева В. Н. Иммунология бронхиальной астмы. *Советская медицина*. 1973. № 11. С. 3–13.

14. Holloway J. W., Yang I. A., Holgate S. T. Genetics of allergic disease *Allergy. Clin. Immunol.* 2010. Vol. 125. С. 81–94.

15. Федосеева Г. Б. Многоликая бронхиальная астма, диагностика,

лечение и профилактика. Санкт-Петербург: Нордмедиздат, 2011. 344 с.

16. Kuna P. Difficulties of asthma treatment in youth. *Alergia Astma Immunologia*. 2006. Vol. 11. С. 1–15.

17. Janeway Charles A. Immunobiology. 5th edition. New York: Garland Science, 2001. P. 40–53.

18. Holgate S. T. Innate and adaptive immune responses in asthma. *Nature Medicine* 2012. Vol. 18. P. 673–683.

19. Сепиашвили П. И. Физиология иммунной системы. Москва: Медицина — Здоровье, 2015. 352 с.

20. Egorova, N. B., Kurbatova E. A., Gruber I. M. Novel type of vaccine with a combination of Toll-like receptor agonists-TLR 1/2, 4, 5/6, 9. *Mikrobiol Epidemiol Immunobiol*. 2011. Vol. 4. P. 40–46.

21. Сепиашвили П. И., Балмасова И. П. Естественные киллеры и био-генные амины: паракринная регуляция в иммунной системе. *Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова*. 2005. № 91 (8). С. 927.

22. Вирус-индуцированная бронхиальная астма у детей: состояние проблемы и пути ее решения / В. А. Клименко и др. *Астма та алергія*. 2011. № 4. С. 50–57.

23. Кудин А. П. Эта «безобидная» вирус Эпштейна — Барра инфекция. Часть 1. Характеристика возбудителя. Реакция иммунной системы на вирус. *Медицинские новости*. 2006. № 7. С. 14–22.

24. Иммунорегуляторные субпопуляции Т-клеток при опухолевом росте и аллергических заболеваниях / В. С. Свиридова и др. *Сибирский онкологический журнал*. 2010. № 3 (39). С. 38–47.

25. Гадецька С. Г. Особливості перебігу і терапії бронхіальної астми у дітей з респіраторним хламідіозом. Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.10. 2006. 20 с

26. Абатуров А. Е., Агафонова Е. А., Токарева Н. М., Бабич В. Л. Бактериальные лизаты как ключевой медикаментозный компонент профилактики и лечения острых респираторных инфекций у детей. *Здоровье ребенка*. 2015. № 25 (65). 95–101.

27. Alecsandru D., Valor L., Sanchez-Ramon S. Sublingual therapeutic immunization with a polyvalent bacterial preparation in patients with recurrent respiratory infections: immunomodulatory effect on antigen-specific



memory CD4+ T cells and impact on clinical outcome. *Clinical and Experimental Immunology*. 2011. Vol. 164. P. 100–107.

28. Пикуза О. И., Закирова А. М., Хакимова А. Ф. Клинико-иммунологическая эффективность бактериальных лизатов у часто болеющих детей. *Российский медицинский журнал*. 2012. № 2. С. 46–47.

29. Гурина, О. П., Тимохина В. И., Подосинников И. С. Эффективность применения препарата рибомунил при инфекционно-зависимой бронхиальной астме у детей *Медицинская иммунология: материалы VII все-росс. науч. форума «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге*. Санкт-Петербург, 2003. С. 228–229.

30. Bousquet J. Role of Ribomunyl® in the Prevention of Recurrent Respiratory Tract Infections in Adults, Overview of Clinical Results. *Treat Respir Med*. 2006. Vol. 5 (5). P. 317–324.

REFERENCES

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Date last updated: 2017.

2. Gibson J., Loddenkemper R., Sibille Y. *The European Lung White Book. Respiratory Health and Disease in Europe* 2013; 42 (3): 559-563.

3. Holtzman M.J. Asthma as a chronic disease of the innate and adaptive immune systems responding to viruses and allergens. *Journal of Clinical Investigation* 2012; 122 (8): 2741-2748.

4. J. Henderson K.L. Hancock, C. Armour Asthma control in general practice. GP and patient perspectives compared. *Aust. Fam. Physician* 2013; 42 (10): 740-743.

5. Yeh K.E.H., Skowronsky M.E., Coreno A.J. et al. Impact of obesity on the severity and the therapeutic responsiveness of acute episodes of asthma. *Journal Asthma* 2014; 48 (6): 546-552.

6. Schatz M., Robert S. Zeiger. Overweight/Obesity and Risk of Seasonal Asthma Exacerbations *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* 2013; 6: 618-622.

7. Scott H. et al. Airway Inflammation is Augmented by Obesity and Fatty Acids in Asthma. *European Respiratory Journal* 2011; 38 (3): 594-602.

8. Sood A. et al. Lean mass predicts asthma better than fat mass among females. *European Respiratory Journal* 2011; 1 (37): 65-71.

9. National Center for Environmental Health. Fact sheet 2010. Asth-

ma and obesity. Available at: <http://www.cdc.gov>

10. Pertseva T.A., Nudga N.P. Asthma and obesity: what is the relationship? *Ukrayinskyy pulmonologichnyy zhurnal* 2011; 1: 61-64.

11. Fedoseeva V.N., Fedoskova T.G. Molecular mechanisms of formation of infectious-conditioned forms of allergy. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal* 2013; 2 (2): 298-300.

12. Budchanov Yu.I. Genetics of bronchial asthma. *Prakticheskaya meditsina* 2010; 6 (45): 19-21.

13. Ado A.D., Fedoseyev V.N. Immunology of bronchial asthma. *Sovetskaya meditsina* 1973; 11: 3-13.

14. Holloway J.W., Yang I.A., Holgate S.T. Genetics of allergic disease *Allergy. Clin. Immunol.* 2010; 125: 81-94.

15. Fedoseeva G.B. Multiple-bronchial asthma, diagnostics, treatment and prevention. SPb, Nordmedizdat, 2011. 344 p.

16. Kuna P. Difficulties of asthma treatment in youth. *Alergia Astma Immunologia* 2006; 11: 1-15.

17. Janeway Charles A. Immunobiology 5th edition. New York: Garland Science; 2001: 40-53.

18. Holgate S.T. Innate and adaptive immune responses in asthma. *Nature Medicine* 2012; 18: 673-683.

19. Sepiashvili R.I. Physiology of the Immune System. Moscow: Meditsina-Zdorovie, 2015. 352 p.

20. Egorova N.B., Kurbatova E.A., Gruber I.M. Novel type of vaccine with a combination of Toll-like receptor agonists-TLR 1/2, 4, 5/6, 9. *Mikrobiol Epidemiol Immunobiol.* 2011; 4: 40-46.

21. Sepiashvili R.I., Balmasova I.P. Natural killers and biogenic amines: paracrine regulation in the immune system. *Rossiyskiy fiziologicheskiy zhurnal im. I. M. Sechenova* 2005; 91 (8): 927.

22. Klymenko V.A., Adaryukova L.M., Plakhotnaya O. N. et al. Virus-induced bronchial asthma in children: the state of the problem and the ways of its solution. *Astma ta Alergiya* 2011; 4: 50-57.

23. Kudin A.P. This "harmless" Epstein-Barr virus infection. Part 1. Characteristics of the causative agent. Response of the immune system to the virus. *Meditsinskiye novosti* 2006; 7: 14-22.

24. Sviridova V.S., Klimov V.V., Denisov A.A. et al. Immunoregulatory subpopulations of T cells in tumor

growth and allergic diseases. *Sibirskiy onkologicheskiy zhurnal* 2010; 3 (39): 38-47.

25. Gadetskaya S.G. Features of the course and therapy of bronchial asthma in children with respiratory chlamydia. Author's abstract of Candidat. thesis / 14.01.10, 2006. 20 p.

26. Abaturov A.E., Agafonova E.A., Tokareva N.M., Babich V.L. Bacterial lysates as a key drug component for the prevention and treatment of acute respiratory infections in children. *Zdorovye pebyonka* 2015; 25 (65): 95-101.

27. Alecsandru D., Valor L., Sanchez-Ramon S. Sublingual therapeutic immunization with a polyvalent bacterial preparation in patients with recurrent respiratory infections: immunomodulatory effect on antigen-specific memory CD4+ T cells and impact on clinical outcome. *Clinical and Experimental Immunology* 2011; 164: 100-107.

28. Pikuza O.I., Zakirova A.M., Khakimova A.F. Clinico-immunological efficiency of bacterial lysates in frequently sick children. *RMZh* 2012; 2: 46-47.

29. Gurina O.P., Timokhina V.I., Podosnnikov I.S. Effectiveness of the use of ribofonic drug in infectious-dependent bronchial asthma in children *Medical Immunology: Materials VII All-Russia scientific The forum "Days of Immunology"* in St. Petersburg. SPb., 2003, p. 228-229.

30. Bousquet J. Role of Ribomunyl® in the Prevention of Recurrent Respiratory Tract Infections in Adults, Overview of Clinical Results. *Treat Respir Med*. 2006; 5 (5): 317-324.

Надійшла до редакції 20.04.2018

Рецензент д-р мед. наук,
проф. О. Б. Волошина,
дата рецензії 26.04.2018

