
КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Н. В. Малюжинская, Д. Н. Вальмер, О. В. Полякова, Е. Ю. Блинкова

Кафедра детских болезней педиатрического факультета ВолгГМУ,
кафедра клинической фармакологии и интенсивной терапии
с курсами клинической фармакологии ФУВ, клинической аллергологии ФУВ

ВЛИЯНИЕ ТЕРАПИИ ФЛЮТИКАЗОНА ПРОПИОНАТОМ НА ГИПЕРРЕАКТИВНОСТЬ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФЕНОТИПАХ СВИСТЯЩЕГО ДЫХАНИЯ У ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА

УДК 616.233 – 053.2

Проанализированы показатели гиперреактивности дыхательных путей при различных фенотипах свистящих хрипов, их изменения на фоне пробной терапии ингаляционными кортикостероидами (флутиказона пропионатом) у детей дошкольного возраста.

Ключевые слова: фенотипы свистящих хрипов у детей, бронхиальная астма, ингаляционные кортикостероиды, флутиказона пропионат, гиперреактивность дыхательных путей.

N. V. Malyuzhinskaya, D. N. Valmer, O. V. Polyakova, E. Y. Blinkova

INFLUENCE OF FLUTICASONE PROPIONATE THERAPY ON AIRWAY HYPERREACTIVITY IN DIFFERENT PHENOTYPES OF WHEEZING IN PRESCHOOL CHILDREN

Indicators of airway hyperreactivity and their changes against the background of trial therapy with inhaled corticosteroids (fluticasone propionate) were analyzed in preschool children with different wheezing phenotypes.

Key words: wheezing phenotypes, bronchial asthma, inhaled corticosteroids, fluticasone propionate, hyperreactivity of airway.

Бронхообструктивный синдром (БОС) является одним из наиболее распространенных состояний в педиатрической практике. Популяционные исследования показали, что примерно каждый третий ребенок переносит хотя бы один эпизод свистящих хрипов в возрасте до 3 лет, а к 6 годам этот показатель достигает почти 50 % [6]. Не являясь самостоятельной нозологической формой, БОС может быть следствием различных заболеваний. В англоязычной литературе этот клинический симптомокомплекс получил название wheezing-синдром или синдром свистящего дыхания [1].

Проведенные когортные исследования показали, что wheezing-синдром очень неоднороден, существует несколько классификаций его фенотипов. Удобной для клинической практики является классификация в зависимости от триггерного фактора: эпизодические (вирусные) хрипы (характеризуются периодическим появлением

на фоне вирусных инфекций) и multiple-trigger хрипы (мультифакторные хрипы, причиной появления которых, кроме инфекционных заболеваний, являются и другие триггеры: аллергены, табачный дым, смех, плач, холодный воздух). Многие ученые считают, что при мультифакторных хрипах наблюдается хроническое аллергическое воспаление дыхательных путей, и этот фенотип является манифестацией бронхиальной астмы (БА), но доказательств этого пока недостаточно [3, 6].

При любых воспалительных процессах в бронхах часто происходит повреждение, апоптоз эпителия и «оголение» нервных окончаний, формируется бронхиальная гиперреактивность (БГР) [4].

Гиперреактивность бронхов – это функциональное нарушение, проявляющееся бронхообструктивными эпизодами при воздействии стимулов, безопасных для здорового человека [8].

Установлено, что БГР может развиваться у ранее здоровых людей на фоне ОРВИ и сохраняться в течение нескольких недель. В то же время при БА вследствие хронического воспаления БГР сохраняется даже во время клинической ремиссии [5].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить влияние пробной терапии ингаляционными кортикостероидами (флутиказона пропионатом) у детей дошкольного возраста с wheezing-синдромом на гиперреактивность дыхательных путей.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Было обследовано 65 пациентов 3–5 лет [43 мальчика (66,15 %) и 22 девочки (33,84 %), средний возраст ($3,75 \pm 0,88$) лет], имеющих 3 и более эпизода бронхообструкции в течение года в анамнезе, зафиксированных врачом в амбулаторной карте или истории болезни.

В зависимости от первоначального фенотипа они сформировали следующие группы: 1 группа – дети с фенотипом мультифакторных свистящих хрипов – 30 человек, 2 группа – дети с фенотипом эпизодических свистящих хрипов – 35 человек.

Всем пациентам была назначена пробная терапия флутиказона пропионатом (Фликсотид®, GSK, Польша) в дозе 100 мкг 2 раза в сутки в течение 3 месяцев, ингаляционно через спейсер, с последующей отменой. Также пациенты применяли бронхолитики короткого действия по потребности – сальбутамол (Вентолин®, GSK, Польша).

При исследовании функции внешнего дыхания оценивались показатели сопротивления дыхательных путей (RINT_{exp} и Δ RINT_{exp}).

Методика оценки и интерпретации результатов, все использованное оборудование, условия проведения процедуры соответствовали стандартам и протоколам измерения сопротивления дыхательных путей методом кратковременного прерывания потока воздуха у детей. Использовался спирометр «SuperSpiro» («Micro Medical», Великобритания) с модулем RINT. В качестве нормативных значений использовали показатели RINT, полученные в ходе исследования Н. В. Малюжинской [2], т. к. полученные данные сопоставимы с другими нормативными значениями индексов RINT у детей в различных популяциях.

Гиперреактивность дыхательных путей определялась с помощью проведения бронхопровокационной пробы с метахолином. Перед пробой пациент находился в покое в течение 10 минут, после чего производили измерение индекса RINT_{exp}.

Метахолин (AcetylMethylcholine Pharm, Grade, Penta International Corporation) распылялся с использованием компрессионного ингалятора. Аэрозоль доставлялся в течение 2 минут

с помощью небулайзера с лицевой маской, интервал между ингаляциями составлял 5 минут. Оценка производилась при достижении PC₃₀ – бронхопровокационной концентрации метахолина, приводящей к падению RINT_{exp} на 30 % и более или кашля, затрудненного дыхания, аускультативно – сухих свистящих хрипов. Проба проводилась при обязательном мониторинге сатурации кислорода крови.

Для оценки выраженности БГР использовалась следующая шкала в зависимости от бронхопровокационной концентрации метахолина: 0,03–1 мг/мл – выраженная гиперреактивность, 2–8 мг/мл – умеренная гиперреактивность, 16–32 мг/мл – слабая гиперреактивность.

Обследование детей проводилось исходно, через 3 месяца от начала лечения и через месяц после отмены.

Если к моменту проведения бронхопровокационной пробы с метахолином по протоколу ребенок болел острой респираторной инфекцией (или перенес ее менее 3 недель назад), то данную диагностическую процедуру откладывали на 1 месяц с момента выздоровления.

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью пакета статистических программ «Microsoft Office Excel 2010» и «Statistica 6.0» (StatSoft, USA). Для вычисления значений, заданных через некоторые равные промежутки (PC₃₀), использовалось среднее геометрическое (G). Для сравнения двух независимых групп по одному признаку использовали критерий Манна–Уитни. За уровень статистической значимости различий показателей принималась величина $p < 0,05$.

В ходе исследования у 4 детей зафиксированы симптомы острой респираторной инфекции, потребовавшей назначения дополнительных лекарственных средств, отмечено отсутствие улучшений в состоянии ребенка в течение 3 дней, в связи с чем участие в исследовании прекратилось.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исходно БГР была значительно более выражена у детей с мультифакторными свистящими хрипами: в среднем PC₃₀ при проведении пробы с метахолином в 1 группе – 1,35 мг/мл, что достоверно ниже, чем во второй – 5,82 мг/мл ($p < 0,001$).

В ходе исследования было зафиксировано достоверное уменьшение выраженности БГР у детей с мультифакторными хрипами на фоне терапии флутиказона пропионатом в течение 3 месяцев – PC₃₀ при проведении пробы с метахолином возросла на 145,92 % ($p < 0,001$), а после отмены терапии была отмечена обратная динамика показателя – снижение PC₃₀ на 44,25 % ($p < 0,01$).

Исходно выраженная БГР была выявлена у 53,33 % детей ($n = 16$), умеренная – у 40 %

(n = 12), слабовыраженная – у 6,66 % (n = 2). На фоне применения флутиказона пропионата отмечалась другая картина: выраженная гиперреактивность отмечалась у 13,33 % пациентов (n = 4), умеренная – у 70 % (n = 21), слабовыраженная – у 16,66 % (n = 5). Через 3 месяца после отмены препарата зарегистрирована обратная

динамика: увеличилось количество пациентов с выраженной гиперреактивностью [зафиксирована у 51,85 % детей (n = 14)], и уменьшилось число пациентов с умеренной гиперреактивностью [выявлена у 33,33 % (n = 9)]. Слабовыраженная БГР отмечалась у 14,81 % детей (n = 4) (рис. 1).

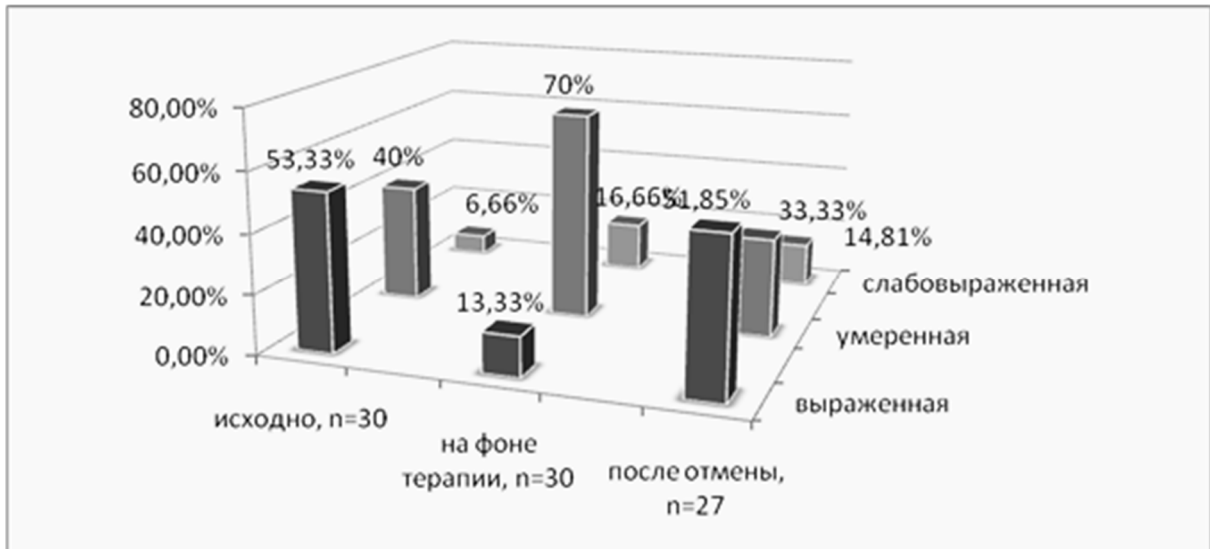


Рис. 1. Выраженность БГР у детей с фенотипом мультифакторных свистящих хрипов исходно, на фоне пробной терапии и после ее отмены

Неоднозначные изменения были выявлены при изучении гиперреактивности у детей с эпизодическими свистящими хрипами.

Бронхопровоцирующая концентрация метахолина увеличилась на 43,2 % на фоне терапии, а после отмены флутиказона пропионата – уменьшилась на 16,47 %, однако эти изменения оказались статистически недостоверны (p > 0,05).

Исходно выраженная БГР наблюдалась у 11,42 % пациентов (n = 4), умеренная – у 45,71 % (n = 16), слабовыраженная – у 42,85 % (n = 15). На фоне пробной терапии флутиказона пропионатом и после ее отмены данное соотношение статистически значимо не изменилось (рис. 2).

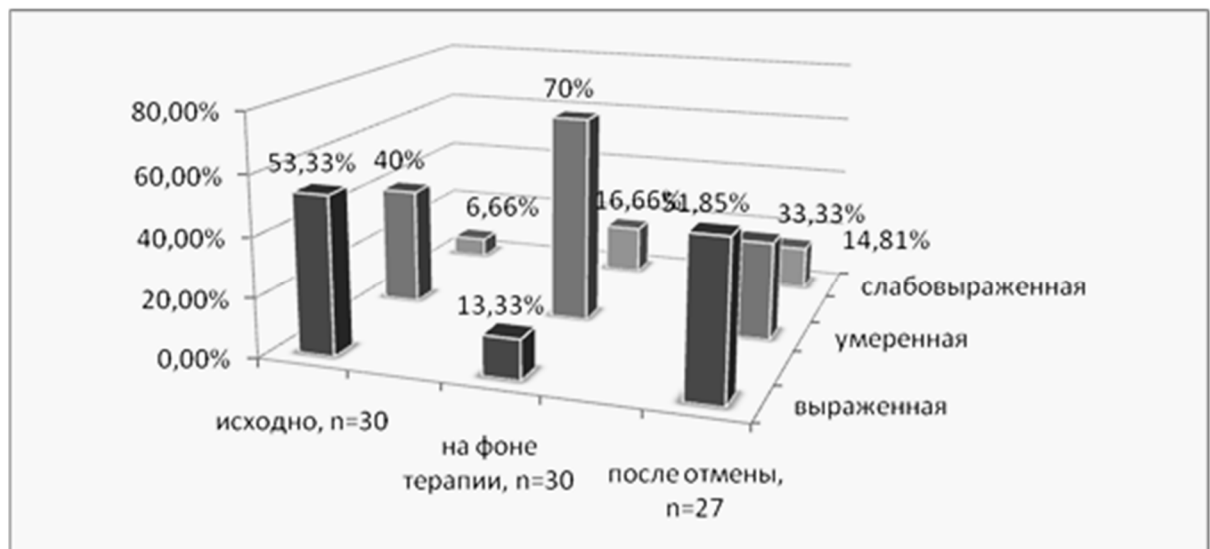


Рис. 2. Выраженность БГР у детей с фенотипом эпизодических свистящих хрипов исходно, на фоне пробной терапии и после ее отмены

Надо отметить, что значение бронхопровокационной концентрации метахолина у детей за-

висело в большей степени от факта перенесенной недавно ОРВИ, чем от периода исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, выполненное исследование позволяет сделать вывод о том, что пробная терапия флутиказона пропионатом 200 мкг/сут. приводит к уменьшению выраженности гиперреактивности дыхательных путей у детей с фенотипом мультифакторных свистящих хрипов, что, вероятно, связано с влиянием ингаляционного глюкокортикостероида на аллергическое воспаление в дыхательных путях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зайцева О. В. // Фарматека. – 2010. – № 1. – С. 22–26.
2. Малюжинская Н. В., Гарина М. В., Шаталин А. В. и др. // Вопросы современной педиатрии. – 2010. – Т. 9, № 5. – С. 30–35.

3. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». 3-е изд., испр. и доп. – М.: Издательский дом «Атмосфера», 2008. – 108 с.

4. Петров В. И., Малюжинская Н. В., Вальмер Д. Н. и др. // Вестник ВолгГМУ. – 2013. – № 1 (45). – С. 20–23.

5. Приходько А. Г., Перельман Ю. М., Колосов В. П. Гиперреактивность дыхательных путей. – Владивосток: Дальнаука, 2011. – 204 с.

6. Bisgaard H., Szefler S. // *Pediatr Pulmonol.* – 2007. – Vol. 42. – P. 723–728.

7. Brand P. L., Baraldi E., Bisgaard H., et al. // *Eur. Respir. J.* – 2008. – Vol. 32. – P. 1096–1110.

8. Global Initiative for Asthma: Global strategy for the diagnosis and management of asthma in children 5 years and younger [Internet]. – 2009. available from: www.ginasthma.org

Н. В. Малюжинская, Е. Ю. Блинкова, О. В. Полякова, Д. Н. Вальмер

Кафедра детских болезней педиатрического факультета ВолгГМУ,
кафедра клинической фармакологии и интенсивной терапии
с курсами клинической фармакологии ФУВ, клинической аллергологии ФУВ

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ ТЕРАПИИ STEP UP У ДЕТЕЙ 3–6 ЛЕТ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

УДК 616.248. – 085.357.- 053.2

Терапия step up флутиказона пропионатом (ФП) в режиме средних доз у детей 3–6 лет с легкой и среднетяжелой персистирующей бронхиальной астмой позволяет длительно контролировать симптомы заболевания и способствует сохранению низкого сопротивления дыхательных путей в течение всего периода лечения. Комбинированная терапия низкими дозами ФП и монтелукастом уступает по эффективности ФП в режиме средних доз, но превосходит терапию низкими дозами ФП.

Ключевые слова: дети, бронхиальная астма, лечение, флутиказона пропионат, монтелукаст.

N. V. Malyuzhinskaya, E. Y. Blinkova, O. V. Polyakova, D. N. Valmer

COMPARATIVE EFFICACY OF DIFFERENT STEP UP TREATMENT OPTIONS IN ASTHMATIC CHILDREN AGED 3–6

Step up therapy with fluticasone propionate (FP) in the regimen of medium doses can control the symptoms for a long time; it contributes to preserving low airway resistance during the treatment period in children 3 - 6 years old with mild to moderate persistent asthma. Combination therapy with low-dose FP and montelukast proved less effective than FP in the regimen of medium doses, but was superior to therapy with low doses of FP.

Key words: children, bronchial asthma, treatment, fluticasone propionate, montelukast.

Согласно рекомендациям Международной инициативы по диагностике и лечению бронхиальной астмы (БА) целью лечения является достижение и длительное поддержание контроля симптомов заболевания [7]. При этом стратегии терапии основаны на степени контроля воспаления дыхательных путей, а тактика лечения – на принципе ступенчатой терапии. На каждой ступени предпочтение отдается группам препаратов, на фоне приема которых контроль достигается быстрее и у большего количества пациентов [1, 4, 7]. При отсутствии контроля над заболеванием в качестве предпочтительной терапии у детей младшего и дошкольного возраста GINA

2009 и PRACTALL рекомендуют удвоение дозы ИГКС, а в качестве альтернативы – добавление антилейкотриенового препарата [6, 7]. EPR-3 детям до 4 лет однозначно рекомендуют использовать средние дозы ИГКС, а детям с 5 лет комбинированную терапию ИГКС с β_2 -агонистами длительного действия / с антилейкотриеновыми препаратами / с теofilлинами или использовать средние дозы ИГКС [8]. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» 2012 года не дает на этот счет однозначных ответов, но признает преимущества терапии ИГКС [3].