

ДИНАМИКА УРОВНЯ ОКСИДА АЗОТА В ВЫДЫХАЕМОМ ВОЗДУХЕ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ БАЗИСНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ НА ФОНЕ КОРРЕКЦИИ СОПУТСТВУЮЩЕГО ДЕФИЦИТА МАГНИЯ

И. Н. Шишиморов

*Волгоградский государственный медицинский университет,
кафедра клинической фармакологии и интенсивной терапии*

Проведено 12-недельное проспективное сравнительное рандомизированное открытое исследование в параллельных группах, в которое было включено 50 детей с неконтролируемой и частично контролируемой атопической бронхиальной астмой и лабораторно подтвержденным дефицитом магния. Цель: оценить эффективность фармакотерапии бронхиальной астмы у детей на фоне коррекции сопутствующего дефицита магния. Коррекция сопутствующего дефицита магния проводилась препаратом Магне В6 форте. Эффективность фармакотерапии оценивалась в течение 12 недель по достигнутому уровню контроля над БА, частоте обострений, количеству бессимптомных дней. Динамика выраженности аллергического воспаления оценивалась с помощью ежемесячного мониторинга уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO). Заключение: эффективность фармакотерапии бронхиальной астмы у детей повышается на фоне коррекции дефицита магния.

Ключевые слова: бронхиальная астма, дети, дефицит магния, контроль астмы, оксид азота.

DYNAMICS OF FENO AND EFFECTIVENESS OF BASIC ASTHMA PHARMACOTHERAPY IN CHILDREN RECEIVING MAGNESIUM DEFICIENCY TREATMENT

I. N. Shishimorov

A 12-week, prospective, randomized, open, comparative, parallel-group study was performed. The study included 50 children with uncontrolled and partially controlled atopic asthma and laboratory diagnosis of magnesium deficiency. Objective: to evaluate the efficacy of pharmacotherapy of bronchial asthma (BA) in children receiving magnesium deficiency treatment. Magnesium B6 Forte was used to treat concomitant magnesium deficiency. The effectiveness of pharmacotherapy was evaluated within 12 weeks based on the level of asthma control, frequency of exacerbations and the number of days on which the patient had no symptoms. The dynamics of the severity of allergic inflammation was evaluated using a monthly monitoring system of the levels of nitric oxide in the exhaled air (FeNO). Conclusion: The effectiveness of BA pharmacotherapy was enhanced in children receiving magnesium deficiency treatment.

Key words: bronchial asthma, children, magnesium deficiency, asthma control, nitric oxide.

В течение последних десятилетий бронхиальная астма (БА) из редко наблюдаемой в клинической практике болезни стала одной из широко распространенных, представляющих значительную социальную проблему для общества нозологий [12]. Данные исследований показывают, что даже регулярное длительное применение базисной противовоспалительной терапии обеспечивает достижение контроля только у половины пациентов [13]. Это может быть связано с патогенетической гетерогенностью БА, которая диктует необходимость разработки индивидуальных подходов к терапии БА у пациентов с различными клиническими фенотипами данного заболевания [4].

Результаты исследований указывают на важную роль ионов магния в патогенезе аллергического воспаления [1, 6, 7, 9]. Имеются данные о взаимосвязи дефицита магния и бронхиальной гиперреактивности [3]. Сниженное потребление магния в рационе связано с ухудшением легочной функции и характеризуется снижением объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) и гиперреактивностью дыхательных путей, особенно в детском возрасте [5]. При этом лица с низким

потреблением магния могут подвергаться повышенному риску развития бронхиальной астмы или хронической обструктивной болезни легких [11]. Известно, что частота обострений бронхиальной астмы и, как следствие, необходимость в госпитализации у пациентов со сниженным содержанием магния значительно выше, чем у пациентов с нормальным уровнем магния.

Роль магния в патогенезе бронхиальной астмы подтверждается также результатами исследований, в которых было показано, что фармакологическая коррекция дефицита магния у детей с астмой приводит к снижению частоты использования бронхолитиков и к уменьшению гиперреактивности бронхов в пробе с метахолином [2, 10]. Внутривенное введение препаратов магния у детей оказывает положительное влияние на показатели внешнего дыхания и приводит к снижению частоты госпитализаций [8].

Таким образом, изучение влияния дефицита магния на выраженность аллергического воспаления и эффективность базисной терапии представляет большой практический интерес. Дефицит магния может отражаться на эффективности проводимой базисной терапии бронхиальной ас-

тмы и препятствовать достижению полного и длительного контроля над заболеванием. Своевременное выявление дефицита магния и его фармакологическая коррекция могут привести к повышению эффективности противовоспалительной терапии бронхиальной астмы у детей.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценить эффективность фармакотерапии бронхиальной астмы у детей с дефицитом магния на фоне его коррекции.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование было одобрено региональным независимым этическим комитетом и выполнено на базе кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии с курсами клинической фармакологии ФУВ, клинической аллергологии ФУВ ВолгГМУ и Волгоградского областного центра аллергологии и иммунологии.

После подписания родителями информированного согласия, в открытое рандомизированное сравнительное 12-недельное исследование в параллельных группах включили 50 детей с 6 до 18 лет включительно с верифицированным диагнозом неконтролируемая и частично контролируемая бронхиальная астма в соответствии с критериями GINA (2011). Все пациенты соответствовали дополнительным критериям включения в исследование:

- подтвержденный атопический фенотип БА (повышенный уровень общего IgE (> 100 МЕ/мл), наличие положительных кожных проб с аллергенами и связь клинических симптомов БА с контактом с этими аллергенами);
- уровень эритроцитарного магния менее $1,65$ ммоль/л;
- базисная терапия в постоянной дозе не менее 12 недель до рандомизации или отсутствие базисной терапии в течение 4 недель до рандомизации.

Пациенты были стратифицированы по 2 группам в зависимости от уровня контроля и исходной базисной терапии БА (табл. 1). По результатам рандомизации

пациентам на 3 месяца был назначен один из следующих терапевтических режимов:

- 1-я группа — базисная терапия БА в соответствии с GINA + коррекция дефицита магния;
- 2-я группа — базисная терапия БА в соответствии с GINA.

Детям, получавшим до включения в исследование базисную терапию и не достигшим клинического контроля, базисная терапия была увеличена на одну ступень в соответствии с рекомендациями GINA. В случае отсутствия базисной терапии до момента рандомизации, лечение начиналось со второй ступени с назначения низких доз ингаляционных глюкокортикостероидов. С целью коррекции сопутствующего дефицита магния в 1-й группе назначался Магний В6 форте (Sanofi-Aventis, Франция) в дозе 20 мг/кг/сут. (максимальная доза 2000 мг/сут.) в 1—3 приема. Продолжительность терапии составляла один месяц.

Родители всех участников исследования, подписавшие информированное согласие, регистрировали симптомы заболевания и потребность в бронхолитиках короткого действия в дневниках наблюдения ежедневно на протяжении 12 недель. Результаты анализировали во время плановых визитов каждые 4 недели терапии. При развитии обострения у пациента любой группы лечения его госпитализировали в областной аллергологический центр и назначали стандартную терапию обострения в соответствии с рекомендациями GINA (2011).

Эффективность проводимой терапии оценивалась через 3 месяца по уровню контроля БА, потребности в симптоматической терапии, выраженности основных симптомов бронхиальной астмы, количеству обострений и бессимптомных дней. Уровень контроля оценивался ежемесячно с помощью опросника ACQ-5 и еженедельно в соответствии с рекомендациями GINA. Исходно, через 1, 2 и 3 месяца после начала терапии для оценки выраженности аллергического воспаления в дыхательных путях проводилось определение уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO) с помощью прибора NObreath

Таблица 1

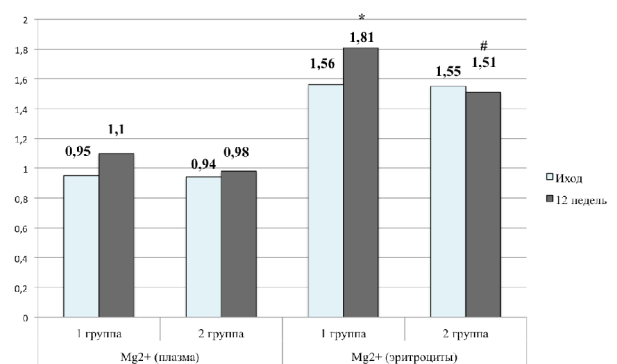
Исходная характеристика групп

Показатель		1-я группа (n = 25)	2-я группа (n = 25)
Возраст (M ± σ), лет		14,04 ± 2,25	14,16 ± 2,27
Пол, мальчики/девочки		17/8	19/6
Рост (M ± σ), см		161,2 ± 15,16	160,68 ± 12,42
Вес (M ± σ), кг		51,84 ± 12,7	53,24 ± 12,62
Дневные симптомы (Me, LQ-UQ), кол-во/нед.		2 (2—4)	3 (2—4)
Ночные симптомы (Me, LQ-UQ), кол-во/нед.		1 (1—2)	1 (1—2)
Потребность в БКД (Me, LQ-UQ), число доз/нед.		4 (3—5)	4 (4—5)
Бессимптомные дни (Me, LQ-UQ), число дней/нед		3 (2—4)	3(2—3)
Исходная базисная терапия, n	1-я ступень: без терапии	4	4
	2-я ступень: АЛТР/ндИГКС	1/10	2/9
	3-я ступень: сдИГКС /ндИГКС + ДДБА	1/10	3/8
	4-я ступень: сд/вдИГКС + ДДБА	2/1	2/1
Исходный контроль БА	неконтроль, n	9	10
	частичный контроль, n	16	15

(BedfontScientificLtd). Определение уровня магния в плазме и эритроцитах проводилось фотоколориметрическим методом по цветной реакции с титановым желтым (по Меньшикову В. В. с соавт., 1987) исходно и через 3 месяца после начала терапии. Статистическую обработку всех результатов исследования проводили с помощью пакета программ SPSS 17.0 и BIOSTAT. Полученные данные представлены в таблицах виде медианы и квартилей (Me (LQ; UQ)). Для установления внутригрупповых различий между исходными и результатами в процессе наблюдения использовали критерий Фридмана и Даннета; для межгрупповых сравнений — критерии Манна-Уитни, критерий χ^2 , критерий Фишера. Статистически значимыми считались значения $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

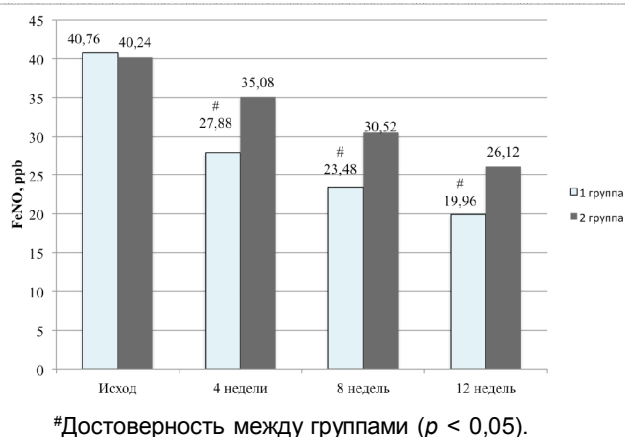
Через 12 недель наблюдения терапия Магне В6 форте в 1-й группе привела к статистически значимому ($p < 0,001$) увеличению на 15,7 % уровня эритроцитарного магния по сравнению с исходными показателями, в отличие от 2-й группы, где дефицит магния сохранился на исходном уровне. Уровень магния в плазме крови через 12 недель не отличался как между группами, так и внутри групп относительно исходных показателей (рис. 1).



*Достоверность по сравнению с исходными показателями ($p < 0,05$);
#достоверность между группами ($p < 0,05$).

Рис. 1. Динамика концентрации магния в плазме и эритроцитах, ммоль/л

В течение 12 недель в обеих группах отмечалась статистически значимое уменьшение FeNO. Уровень FeNO, исходно сопоставимый между группами, через 4, 8 и 12 недель в 1-й группе стал достоверно ($p < 0,05$) ниже (на 20,5, 23 и 23,5 % соответственно) данного показателя во 2-й группе (рис. 2).



#Достоверность между группами ($p < 0,05$).

Рис. 2. Динамика оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO)

При этом в 1-й группе на фоне коррекции дефицита магния через 12 недель терапии произошло достоверное ($p < 0,05$) уменьшение количества приступов в дневные часы в среднем на 57,6 % и ночное время на 58,6 %, потребности в препаратах неотложной помощи на 79,8 %, а также увеличение числа бессимптомных дней в 2,1 раза. Во 2-й группе через 12 недель потребность в сальбутамоле уменьшилась всего на 33,3 % ($p < 0,05$), а дневных и ночных симптомов на 47 % и 43,3 %. Количество бессимптомных дней в группе 2 увеличилось на 40,2 %. При межгрупповом сравнении достоверные различия были установлены в отношении потребности в препаратах неотложной помощи и количества бессимптомных дней (табл. 2).

Общее количество бессимптомных дней за весь 12-недельный период наблюдения в 1-й группе (1412/2100) было достоверно ($p < 0,05$) большим, чем во 2-й группе (1294/2100).

Таблица 2

Различия симптомов через 12 недель терапии

Показатель	1-я группа Me (LQ-UQ)		2-я группа Me (LQ-UQ)	
	исходно	12 недель	исходно	12 недель
Дневные симптомы, кол-во/нед.	3 (2—5)	1 (1—1)	3 (3—4)	2 (1—3)
	$p < 0,05$		$p < 0,05$	
Ночные симптомы, кол-во/нед.	1 (1—2)	0 (0—1)	1 (1—2)	1 (0—1)
	$p < 0,05$		$p < 0,05$	
Потребность в БКД, число доз/нед.	4 (4—6)	0 (0—2)	4 (4—6)	3 (2—4)#
	$p < 0,05$		$p < 0,05$	
Бессимптомные дни, число дней/нед.	3 (1—3)	6 (4—6)	3 (1—3)	4 (3—5)#
	$p < 0,05$		$p < 0,05$	

Примечание. p — достоверность по сравнению с исходными показателями.
#Достоверность между группами.

Частота обострений астмы, потребовавшая госпитализации больного в стационар, была в 1-й группе меньше (4/25), чем во 2-й группе (8/25), хотя, данный показатель между группами достоверно не различался. При этом в 1-й группе доля пациентов, которые достигли контроля терапии через 12 недель наблюдения, была статистически значимо ($p = 0,038$) больше (20/25), чем во 2-й группе (12/25).

Таким образом, некорректируемый дефицит магния у детей с БА препятствует достижению полного и длительного контроля над заболеванием и отражается на эффективности базисной терапии БА, а его коррекция нивелирует эти проблемы. Полученные нами данные согласуются с результатами исследований по эффективности фармакологической коррекции дефицита магния у детей с астмой, которые продемонстрировали снижение частоты использования бронхолитиков и уменьшение гиперреактивности бронхов [2, 10].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Коррекция сопутствующего дефицита магния у детей с БА позволяет добиться контроля у большего количества пациентов за счет более значимого уменьшения клинических симптомов заболевания и снижения выраженности аллергического воспаления в дыхательных путях, а также способствует снижению частоты обострений и уменьшению потребности в препаратах неотложной помощи. Своевременное выявление дефицита магния и фармакологическая его коррекция повышают эффективность противовоспалительной терапии бронхиальной астмы у детей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bede O., Nagy D., Suranyi A., et al. // *Inflamm Res.* — 2008. — Vol. 57 (6). — P. 279—286.

2. Bede O., Suranyi A., Pinter K., et al. // *Magnes Res.* — 2003. — Vol. 16 (4). — P. 262—270.

3. Dominguez L. J., Barbagallo M., Di Lorenzo G., et al. // *Clin Sci (Lond).* — 1998. — Vol. 95 (2). — P. 137—142.

4. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma (GINA) 2011. www.ginaasthma.com

5. Hijazi N., Abalkhail B., Seaton A. // *Thorax.* — 2000. — Vol. 55 (9). — P. 775—779.

6. Liang R. Y., Wu W., Huang J., et al. // *J Asthma.* — 2012. — Vol. 49 (10). — P. 1012—1015.

7. Mazur A., Maier J. A., Rock E., Gueux E., et al. // *Arch Biochem Biophys.* — 2007. — Vol. 458 (1). — P. 48—56.

8. Mohammed S., Goodacre S. // *Emerg Med J.* — 2007. — Vol. 24 (12). — P. 823—830.

9. Nowacki W., Malpuech-Brugere C., Rock E., et al. // *Magnes Res.* — 2009. — Vol. 22 (2). — P. 93—96.

10. Schenk P., Vonbank K., Schnack B., et al. // *Clin Pharmacol Ther.* — 2001. — Vol. 69 (5). — P. 365—371.

11. Soutar A., Seaton A., Brown K. // *Thorax.* — 1997. — Vol. 52 (2). — P. 166—170.

12. The national program «Bronchial asthma at children. Strategy of treatment and prevention». — М.: Original-maket, 2008. — 184 p. (Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». — М: Оригинал-макет, 2008. — 184 с.)

13. Thomas M., Gruffydd-Jones K., Stonham C., et al. // *Prim Care Respir J.* — 2009. — Vol. 18 (2). — P. 83—88.

Контактная информация

Шишиморов Иван Николаевич — к. м. н., доцент кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии, Волгоградский государственный медицинский университет, e-mail: drshishimorov@gmail.com