

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ РЕЖИМОВ БАЗИСНОЙ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ ЛЕГКОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ У ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА

*Н. В. Малюжинская, А. В. Разваляева, В. А. Горбунов, М. В. Гарина*

*Кафедра клинической фармакологии и интенсивной терапии  
с курсом клинической фармакологии ФУВ и курсом клинической аллергологии ФУВ ВолгГМУ*

Проведено сравнение клинической эффективности курсовой терапии бронхиальной астмы низкими дозами флутиказона пропионата с кромогликатом и с монтелукастом натрия у детей до 6 лет, включая оценку клинических симптомов и показатели сопротивления дыхательных путей. У детей до 6 лет с легкой формой бронхиальной астмы терапия флутиказоном пропионатом в режиме низких доз (фликсотид) и антагонистами лейкотриеновых рецепторов (сингуляр) превосходит по эффективности терапию кромоном (кромогексал) по наиболее значимым эффектам: выраженности дневных и ночных симптомов, числу бессимптомных дней, потребности в  $\beta_2$ -агонистах короткого действия, уменьшению сопротивления дыхательных путей.

*Ключевые слова:* дети, возраст, бронхиальная астма, терапия, сопротивление дыхательных путей, флутиказона пропионат, кромогликат натрия, монтелукаст натрия.

## EFFECTIVENESS OF VARIOUS REGIMENS OF BASIC ANTI-INFLAMMATORY THERAPY OF MILD BRONCHIAL ASTHMA IN PRESCHOOL CHILDREN

*N. V. Maliuzhinskaia, A. V. Razvalyeva, V. A. Gorbunov, M. V. Garina*

The clinical efficacy of course therapy of bronchial asthma with low doses of fluticasone propionate with sodium cromoglycate and sodium montelukast in children under 6, including an assessment of clinical symptoms and indicators of airway resistance were compared. In children under 6 with a mild form of asthma the therapy with fluticasone propionate at low doses (Flixotid) and leukotriene receptor antagonists (singular) is superior to therapy using chromohexal in the most significant effects: the severity of daytime and nighttime symptoms, the number of asymptomatic days, the need for  $\beta_2$ -agonists of short duration, a decrease in airway resistance.

*Key words:* children, age, asthma, therapy, airway resistance, fluticasone propionate, sodium cromoglycate, sodium montelukast.

Бронхиальная астма (БА) занимает ведущее место в структуре бронхолегочной патологии у детей [2, 4]. Число детей, больных БА, в мире оценивается в 4,8 миллиона, при этом распространенность заболевания в детской популяции постоянно увеличивается [8]. Более половины случаев бронхиальной астмы начинается в возрасте до 3 лет и 80 % — в возрасте до 6 лет. По данным эпидемиологических исследований, среди детей до 5 лет около 80 % всех случаев заболевания составляет легкая персистирующая форма бронхиальной астмы [1].

Существующие данные о лечении БА у детей сравнительно скудны, и это обусловило при создании различных международных и национальных рекомендаций экстраполировать факты, полученные при исследованиях у взрослых, на младшую возрастную группу. Только ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) являются препаратами с наиболее хорошо подтвержденными эффектами в этой возрастной группе [3].

Рекомендации по лечению астмы, представленные в международных согласительных документах по ведению астмы у детей до 5 лет, несколько различаются [7, 9, 10, 11]. В частности, GINA и PRACTALL рекомендуют в качестве основных препаратов базисной терапии использовать ИГКС и антагонисты лейкотриено-

новых рецепторов (АЛР) [7, 10]. EPR-3 предлагает иной алгоритм терапии, но также ориентированный на достижение контроля над симптомами заболевания. Рекомендуется выделять 6 ступеней базисной терапии астмы и на 2-й ступени в качестве альтернативы ИГКС использовать препараты из группы кромонов [11].

Рекомендации, представленные в этих документах, опираются на данные литературы и многолетний клинический опыт, так как результаты контролируемых исследований ограничены [12]. В большинстве проведенных исследований среди детей до 5-летнего возраста оценке подвергались лишь клинические симптомы и не оценивались показатели легочной функции вследствие отсутствия информативных методик исследования функции внешнего дыхания для этой возрастной категории.

### ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить сравнительную клиническую эффективность курсовой терапии бронхиальной астмы у детей до 5 лет противовоспалительными противоаллергическими средствами, включая показатели легочной функции с помощью методики определения сопротивления дыхательных путей (RINT).

## МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено одноцентровое открытое рандомизированное исследование в параллельных группах на базе аллергологического отделения для детей НУЗ ОКБ ОАО «РЖД» Волгограда. В исследование было включено 105 пациентов в возрасте 3—6 лет с верифицированным диагнозом БА, легкое персистирующее течение [4], соответствующие критериям включения, при отсутствии критериев исключения. У всех законных представителей детей, включенных в исследование и соответствующих всем критериям отбора, получено информированное согласие на проведение исследования.

Диагноз устанавливался по данным анамнеза, клинической картины, результатам аллергологического и инструментального (RINT) обследований. В зависимости от результатов рандомизации все пациенты были разделены на 3 группы и в качестве базисной терапии получали один из лекарственных препаратов: флутиказона пропионат (Фликсотид®, GSK, Польша) в дозе 100 мкг 2 раза в день через беби-халер, кромогексал натрия (Кромогексал®, Sandoz, Германия) в дозе 20 мг 4 раза/день через небулайзер, монтелукаст (Сингуляр®, Merck Sharp, Нидерланды) по 1 таб. (4 мг) 1 раз в день. Дополнительно при необходимости пациенты могли принимать бронхолитические препараты (сальбутамол, Вентолин®, GSK, Польша). Длительность терапии — 12 недель.

Группы были сопоставимы по возрасту, полу, выраженности клинических проявлений БА и показателей сопротивления дыхательных путей (табл.).

### Характеристика пациентов по дермографическим и исходным клиническим данным

Показатели	1-я группа (фликсотид)	2-я группа (кромогексал)	3-я группа (сингуляр)
Количество детей	35	35	35
Средний возраст, лет, CI 95 %	4,35 CI 4.20-4.51	4,46, CI 4.31-4.62	4,41, CI 4.36-4.57
Мальчики/девочки	19/16	20/15	18/17
Средний балл дневных симптомов, <i>M (s)</i>	1,18(0,04)	1,19(0,09)	1,22(0,07)
Средний балл ночных симптомов, <i>M (s)</i>	1,87(0,25)	1,86(0,22)	1,88(0,21)
Потребность в бронхолитиках, <i>M (s)</i>	0,75(0,09)	0,78(0,16)	0,75(0,09)
Число бессимптомных дней, <i>M (s)</i>	17,00 (1,03)	16,94 (1,10)	16,91 (1,09)
RINTexp, <i>M (s)</i>	0,8386 (0,0649)	0,8365 (0,0757)	0,8369 (0,0762)
ΔRINTexp, <i>M (s)</i>	0,2417 (0,0256)	0,2423 (0,0221)	0,2414 (0,0218)

Эффективность терапии оценивали по следующим критериям: выраженность дневных симптомов, выраженность ночных симптомов, число дней без симптомов БА, потребность в бронхолитиках (среднее количество доз сальбутамола), число обострений БА, показатели сопротивления дыхательных путей (RINTexp и ΔRINTexp). Выраженность дневных и ночных симптомов оценивалась в баллах по 6-балльной шкале.

Каждому ребенку исходно проводилось измерение сопротивления по стандартной методике определения сопротивления дыхательных путей (RINT) на спироанализаторе «SuperSpiro» (фирма «Micro Medical» Великобритания). В качестве нормативных популяционных значений использовали показатели RINT, полученные в ходе одноцентрового исследования «Rint: национальные нормативные значения», которое проводилось на базе детских дошкольных учреждений Волгограда [5].

Обработку фактических данных осуществляли с помощью пакета программ STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc., США). Характер распределения значений количественных признаков оценивался с помощью критерия Шапиро-Уилка.

Для параметров с нормальным распределением рассчитывали средние величины (*M*), стандартные отклонения (*s*), доверительный интервал (CI 95 %). Для оценки достоверности различий в группах сравнения использовался параметрический критерий (*t*-критерий Стьюдента). Статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Терапия фликсотидом, как и сингуляром оказалась высокоэффективной и сопровождалась достоверным уменьшением выраженности дневных симптомов с 1,18 (0,04) до 0,43 (0,50) балла ( $p < 0,001$ ), на фоне приема сингуляра — с 1,22 (0,07) до 0,64 (0,50) балла ( $p < 0,001$ ) (рис. 1). У детей, получавших кромогексал, значимого изменения клинических симптомов отмечено не было. Средний балл дневных симптомов до лечения составил 1,19 (0,09), через 12 недель — 1,16 (0,10) балла ( $p = 0,057$ ).

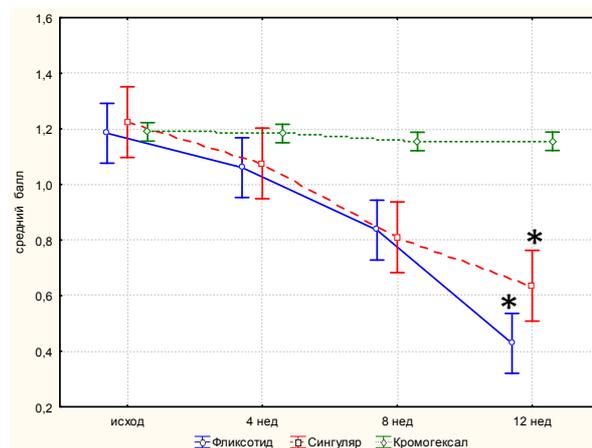


Рис. 1. Динамика дневных симптомов БА за 12 недель терапии. \* $p < 0,001$  — достоверность различий с исходными значениями

Выявлена достоверная разница в снижении баллов дневных симптомов между первой и третьей группой со второй ( $p < 0,001$ ). По исследуемому показателю результаты лечения астмы фликсотидом и сингуляром значимо не различались ( $p = 0,088$ ). Терапия фликсотидом и сингуляром оказывала более быстрый и выраженный эффект в купировании симптомов бронхиальной астмы, и уже к концу 8 недели отмечалась достоверная разница с исходными показателями ( $p < 0,001$ ).

Подобная тенденция выявлена и при исследовании динамики ночных симптомов БА. Средняя выраженность ночных симптомов быстрее снижалась у детей, получавших фликсотид, за 12 недель терапии с 1,87 (0,25) до 0,22 (0,54) балла ( $p < 0,001$ ) (рис. 2). Отмечалось достоверное снижение выраженности ночных симптомов на фоне приема сингуляра с 1,18 (0,213) до 0,60 (0,88) балла ( $p < 0,001$ ). К концу 12-й недели определялась достоверная разница в снижении ночных симптомов между тремя исследуемыми группами [между первой и третьей группой со второй ( $p < 0,001$ ) и между первой и третьей группой ( $p = 0,037$ )]. Терапия кромогексалом не приводила к значимому уменьшению выраженности ночных симптомов [до начала терапии — 1,86 (0,23) балла, после терапии — 1,72 (0,390) ( $p = 0,087$ )]. К 12-й неделе лечения дневные симптомы сохранялись у 6 детей из 1-й группы и у 12 детей из 3-й группы.

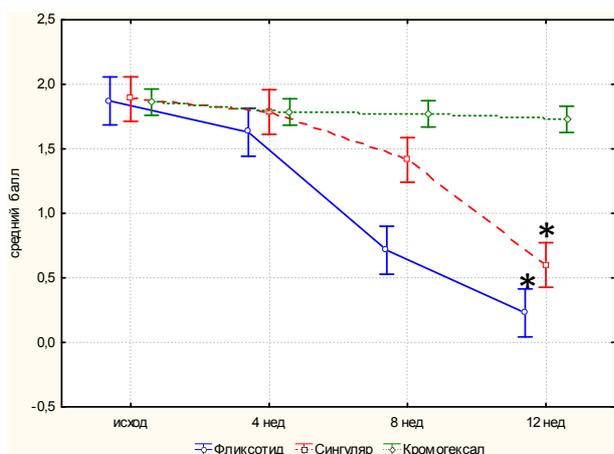


Рис. 2. Динамика ночных симптомов БА за 12 недель терапии. \* $p < 0,001$  — достоверность различий с исходными значениями

Сравнение числа бессимптомных дней показало, что лечение детей фликсотидом было достоверно более эффективным. В первой группе отмечено наибольшее количество дней без любых симптомов астмы. Среднее число дней до лечения составило 17,0 (1,02), после — 27,40 (0,69) дней ( $p < 0,001$ ) (рис. 3). На фоне лечения сингуляром отмечалось повышение среднего числа дней с 16,91 (1,09) до 24,69 (1,79) дня ( $p < 0,001$ ). Терапия кромогексалом увеличивала количество дней без симптомов астмы в среднем на 3 дня [с 16,94 (1,11) дней до включения в исследование до 19,22 (1,51) к концу 12-й недели] ( $p < 0,001$ ).

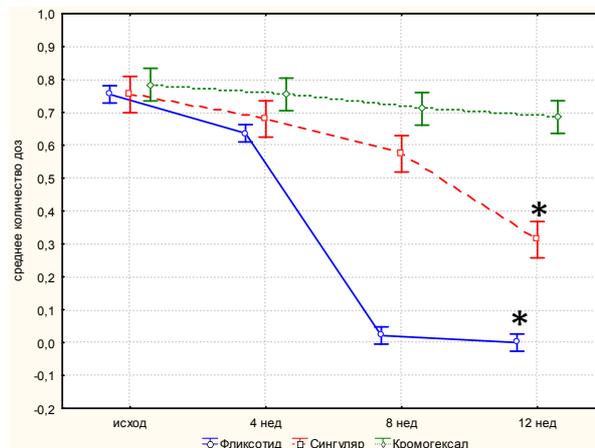


Рис. 3. Изменение потребности в  $\beta_2$ -агонистах короткого действия за 12 недель терапии. \* $p < 0,05$  — достоверность различий с исходными значениями

За 3 месяца лечения фликсотидом детям достоверно реже требовался прием сальбутамола для купирования приступов астмы (рис. 4). Так, в первой группе, к концу 12-й недели терапии, ингаляции бронхолитика детям не требовались. В группе детей, получавших сингуляр, среднее количество доз сальбутамола за 12 недель снизилось с 0,75 (0,09) до 0,31 (0,25) ( $p < 0,001$ ). На фоне терапии кромогексалом потребность в бронхолитиках значимо не изменилась [исходно 0,78 (0,16) дозы, через 12 недель 0,69 (0,15)] ( $p = 0,318$ ).

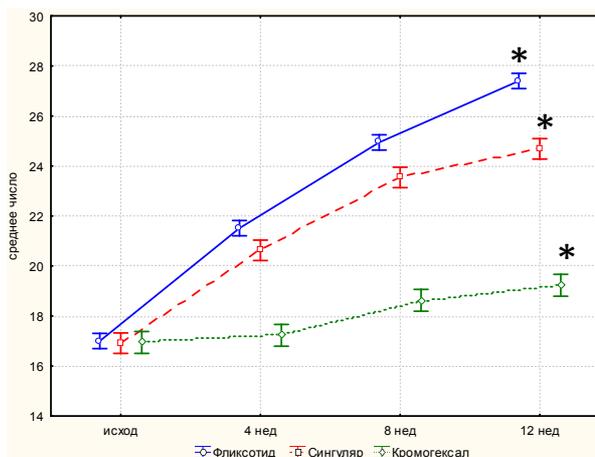


Рис. 4. Изменение числа бессимптомных дней за 12 недель терапии. \* $p < 0,05$  — достоверность различий с исходными значениями

Исследуемый показатель RINTexр определялся в пределах возрастной нормы у всех детей с легкой БА, включенных в исследование. При этом на фоне терапии фликсотидом и сингуляром определялось достоверное снижение индекса RINTexр (рис. 5): с 0,8386(0,0649) до 0,8100 (0,0658) кПа·л·с в первой группе ( $p < 0,001$ ) и с 0,8369(0,0762) до 0,8177 (-0,720) кПа·л·с в третьей группе ( $p < 0,001$ ). Терапия кромогексалом не приводила к значимому снижению сопротивления дыхательных путей: исходно

0,8365(0,0757), через 12 недель терапии — 0,8322 (0,0738) кПа·л<sup>-1</sup>·с ( $p = 0,158$ ).

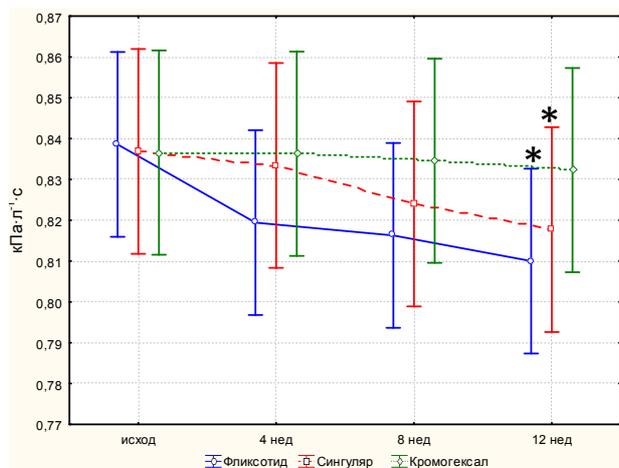


Рис. 5. Динамика RINTex за 12 недель терапии.  
\* $p < 0,05$  — достоверность различий с исходными значениями

При этом неоднозначно изменялся показатель  $\Delta$ RINTex в пробе с сальбутамолом. На фоне приема фликсотид и сингуляра отмечалось достоверное снижение  $\Delta$ RINTex с 0,2417 (0,0256) до 0,2111 (0,0123) кПа·л<sup>-1</sup>·с ( $p < 0,001$ ) и с 0,2422 (0,0221) до 0,2280 (0,0181) кПа·л<sup>-1</sup>·с ( $p < 0,001$ ). Терапия кромогексалом не приводила к значимому изменению исследуемого показателя [исходно 0,2422 (0,0221), через 12 недель 0,2388 (0,0233) кПа·л<sup>-1</sup>·с ( $p = 0,159$ )]. При этом к концу 12-й недели лечения определялась достоверная разница между первой и второй группами, первой и третьей группами ( $p < 0,001$ ) и между второй и третьей группами ( $p = 0,033$ ) (рис. 6).

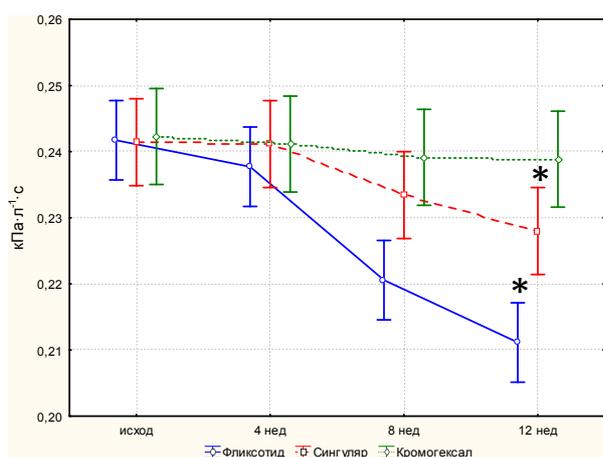


Рис. 6. Динамика  $\Delta$ RINTex за 12 недель терапии.  
\* $p < 0,05$  — достоверность различий с исходными значениями

За время исследования у детей обострений астмы не отмечалось во всех трех группах. Исследования закончили все пациенты.

Нежелательные явления отмечены у 11 детей (%): в первой группе у 4 детей (%) и во второй группе у 7 детей (%). У 3 пациентов из первой группы и 5 пациентов из группы возникал кашель после ингаляции, исчезнувший самостоятельно через 3 дня. 1 пациент из первой группы жаловался на першение в горле после ингаляции в течение первых двух дней приема препарата. У 2 детей из второй группы с сопутствующим atopическим дерматитом отмечалось усиление высыпаний и зуд кожи в первые дни приема кромогексала, исчезнувшие самостоятельно. Возникновение побочных реакций не потребовало отмены препаратов. Ни одно из описанных нежелательных явлений не было расценено как серьезное.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клинически значимое снижение выраженности дневных и ночных симптомов астмы, снижение потребности в  $\beta_2$ -агонистах короткого действия и улучшение функции легких наблюдалось в двух из фармакотерапевтических групп, начиная с 4-й недели лечебного периода и сохранялось до его окончания. За 3 месяца лечения фликсотидом и сингуляром удалось достичь контроля над симптомами заболевания у 100 % пациентов. Однако при сравнении групп детей, получавших фликсотид и сингуляр, необходимо отметить, что более быстрое и выраженное изменение исследуемых показателей отмечалось на фоне приема ингаляционного глюкокортикостероида. Наименее эффективным оказалось лечение кромогексалом. Терапия в целом за 12 недель не приводила к значимому уменьшению симптомов астмы, потребности в бронхолитике, увеличению числа бессимптомных дней. В группе детей, получавших кромогексал, отмечалось максимальное количество побочных реакций, однако это не потребовало отмены препарата.

Таким образом, результаты исследования показали, что терапия ИГКС в режиме низких доз (фликсотид) и антагонистами лейкотриеновых рецепторов (сингуляр) у детей до 6 лет с легкой формой бронхиальной астмы превосходит по эффективности терапию кромонами (кромогексал) по наиболее значимым эффектам: выраженности дневных и ночных симптомов, числу бессимптомных дней и потребности в  $\beta_2$ -агонистах короткого действия.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Антонова Е. А., Чувашова А. С., Ладинская Л. М., Бочкова Г. А. Проблемы ранней диагностики бронхиальной астмы у детей младшего возраста и пути их решения // Медработник ДОУ. — 2008. URL: www.mrdou.ru.
2. Баранов А. А. Клинические рекомендации. Педиатрия. Бронхиальная астма. — М.: ГЭОТАРМедиа, 2005. — 272 с.
3. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. Пер. с англ. / Под ред. акад. РАМН А. Г. Чучалина. — М: Издательство «Атмосфера», 2007. — 103 с.

4. Клинические рекомендации для педиатров. Аллергология и иммунология / Под общ. ред. акад. А. А. Баранова и Р. М. Хаитова. — 2-е изд., испр. и доп. — М.: Союз педиатров России, 2010. — 246 с., ил.

5. Малюжинская Н. В., Гарина М. В., Шаталин А. В. и др. // Вопросы современной педиатрии. — 2010. — Т. 9, № 5. — С. 30—35.

6. An Official American Thoracic Society / European Respiratory Society Statement: Pulmonary Function Testing in Preschool Children (2007). An Official ATS Workshop Report. — P. 1318—1323. — [www.thoracic.org/statements/](http://www.thoracic.org/statements/).

7. Bacharier L. B., Boner A., Carlsen K. H., et al. // Allergy. — 2008. — Vol. 63. — P. 5—34.

8. Bracamonte T., Schauer U., Emeryk A., et al. // Clin. Drug Invest. — 2005. Vol. 25 (1). — P. 1—11.

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

10. 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](http://www.ginasthma.org).

11. NIH. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report III: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. Bethesda, MD: National Institutes of Health; National Heart, Lung, and Blood Institute; 2007. NIH Publication No. 07-4051.

12. Potter P. C. // Allergy Asthma Immunol. Res. — 2010. — Vol. 2 (1). — P. 1—13.

## Контактная информация

**Малюжинская Наталья Владимировна** — кандидат медицинских наук, доцент, заведующая курсом клинической аллергологии ФУВ кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии с курсом клинической фармакологии ФУВ и курсом клинической аллергологии ФУВ ВолгГМУ, e-mail: [maluzginskaia@yandex.ru](mailto:maluzginskaia@yandex.ru).

УДК 615.849.19:611.441:616-006

## ИНТЕРСТИЦИАЛЬНАЯ ЛАЗЕРНАЯ ФОТОКОАГУЛЯЦИЯ В ЛЕЧЕНИИ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

**А. В. Протасов\*, Д. В. Лукьянченко\*\*, Т. В. Чернышова\*\*\***

*Клиническая больница № 85\*, Больница Центросоюза РФ\*\*,  
Первый государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова\*\*\*, Москва*

Исследование основано на анализе результатов лечения 127 больных с доброкачественными новообразованиями щитовидной железы. 58 больных (45,67 %) было пролечено с применением методики интерстициальной лазерной фотокоагуляции, 69 больных (54,33 %) оперировано по стандартной хирургической методике. Результатами применения методики интерстициальной лазерной фотокоагуляции явилось уменьшение в 2 раза интенсивности болевого синдрома в послеоперационном периоде и сроков активизации больных, снижение в 2,3 раза частоты развития осложнений. Анализ результатов доказал высокую степень эффективности, медико-социальные преимущества применения для лечения доброкачественных новообразований щитовидной железы интерстициальной лазерной фотокоагуляции.

**Ключевые слова:** узловой зоб, лазерная фотокоагуляция, новообразования щитовидной железы, лазер, пункционная биопсия.

## INTERSTITIAL LASER PHOTOCOAGULATION IN TREATMENT OF BENIGN NEOPLASMA OF THYROID

**A. V. Protasov, D. V. Lukianchenko, T. V. Chernyshova**

The research is based on analysis of treatment results of 127 patients with benign thyroid neoplasm. 58 patients (45,67 %) were treated by method of interstitial laser photocoagulation; 69 patients (54,33 %) were operated by standard surgical methods. Application of interstitial laser photocoagulation resulted in two-fold decrease of pain syndrome intensity in post-surgery period and the time of patients return to activity; the rate of complications decreased 2,3 times. The analysis proved that, as compared to standard treatment, interstitial laser photocoagulation method shows a high effectiveness, clinical & social advantages in treatment of patients with benign thyroid neoplasm.

**Key words:** nodular goiter, laser photocoagulation, thyroid neoplasm, laser, biopsy.

Медико-статистические исследования свидетельствуют о высокой частоте распространения различной патологии щитовидной железы на территории Российской Федерации — более 1 миллиона человек. В боль-

шинстве случаев данная патология представлена узловыми формами зоба щитовидной железы. В 10 % случаев регистрируются пальпаторно определяемые узлы в щитовидной железе, а при сонографии они выявляют-