

6. РГИА. Ф.1287. Оп.15. Д. 109.
7. РГИА. Ф. 1287. Оп. 23. Д. 2903.
8. РГИА. Ф. 1287. Оп. 23. Д. 2722.
9. РГИА. Ф. 1287. Оп. 14. Д. 1003.
10. Российский государственный исторический архив (РГИА). Ф. 1287. Оп. 23. Д. 2903.

## Контактная информация

**Петров Андрей Владимирович** — д. фил. н., профессор кафедры философии, биоэтики и права, Волгоградский государственный медицинский университет, e-mail: vip@sprint-v.com.ru

УДК 615:616.248-053.2-085

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ АТОПИЧЕСКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ ОЦЕНКИ КОНТРОЛЯ

**В. И. Петров, И. Н. Шишиморов, А. А. Перминов, О. В. Магницкая, Ю. В. Пономарева**

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

Использование мониторинга оксида азота (FeNO) в выдыхаемом воздухе для персонализированного подбора базисной терапии у детей с неконтролируемой атопической бронхиальной астмой позволяет быстрее добиться длительного клинического контроля над заболеванием у большего числа пациентов, снижает количество обострений и количество используемых для купирования приступов доз бронхолитиков, увеличивает количество бессимптомных дней, а также приводит к более выраженному снижению уровню аллергического воспаления в дыхательных путях по уровню FeNO.

*Ключевые слова:* бронхиальная астма, дети, оксид азота в выдыхаемом воздухе, контроль астмы.

## COMPARATIVE EFFICACY OF BASIC ANTI-ASTHMATIC THERAPY IN CHILDREN USING DIFFERENT METHODS OF CONTROL EVALUATION

**V. I. Petrov, I. N. Shishimorov, A. A. Perminov, O. V. Magnitskaya, Ju. V. Ponomareva**

Using the monitoring of nitric oxide (FeNO) in exhaled air for a personalized selection of basic therapy in children with uncontrolled atopic asthma allows a faster achievement of long-term clinical control of the disease in a greater number of patients, reduces the number of exacerbations and the dose of bronchodilators sufficient for control, increases the amount of asymptomatic days, as well as leads to a marked reduction in the extent of allergic airway inflammation as for FeNO content.

*Key words:* asthma, children, nitric oxide in exhaled air, asthma control.

Бронхиальная астма (БА) является широко распространенным мультифакториальным хроническим заболеванием дыхательных путей [2]. В последних международных и российских рекомендациях достижение стабильного контроля БА, который должен быть достигнут путем подбора адекватной базисной терапии, определено как основной критерий эффективности фармакотерапии [4]. Гетерогенность данного заболевания, которая проявляется наличием различных клинических фенотипов и воспалительных эндотипов, и отсутствие персонализированных схем подбора фармакотерапии являются возможными причинами трудностей в достижении контроля БА [5]. Внедрение в клиническую практику биомаркероориентированных способов оценки контроля, которые в настоящий момент активно изучаются, может повысить эффективность фармакотерапии.

Повышенная концентрация FeNO является следствием эозинофильной активации на фоне хронического воспаления в нижних дыхательных путях. Выдыхаемый оксид азота (FeNO) является маркером воспаления дыхательных путей, уровень которого увеличивается в периоды неконтролируемой БА и уменьшается во время адекватного

по объему лечения противовоспалительными средствами [7]. Однако ряд исследований не продемонстрировали значимых преимуществ мониторинга FeNO перед другими способами оценки контроля БА [3, 6—8]. При этом практически во все исследования включались пациенты без учета фенотипа БА. Так как уровень FeNO отражает выраженность эозинофильного воспаления, наиболее значимого повышения этого показателя следует ожидать у пациентов с фенотипом «атопической астмы» [6]. Следовательно, мониторинг FeNO может оказаться эффективным персонализированным подходом к подбору базисной терапии у пациентов с указанным фенотипом БА.

### ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценить клиническую эффективность персонализированного подхода к подбору базисной терапии атопической БА у детей с помощью мониторинга уровня выдыхаемого оксида азота.

### МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Открытое рандомизированное сравнительное 24-недельное исследование в параллельных группах вы-

полнено на клинической базе кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии ВолГМУ и Волгоградского областного центра аллергологии и иммунологии, одобрено региональным независимым этическим комитетом. В исследование включили 70 детей от 6 до 18 лет [средний возраст ( $13,2 \pm 2,9$ ) лет, мальчики/девочки 50/20] с верифицированным диагнозом «неконтролируемая бронхиальная астма» в соответствии с критериями GINA (2011). Все пациенты соответствовали дополнительным критериям включения в исследование:

1. Подтвержденный atopический фенотип БА (общий IgE > 100 МЕ/ml, положительные кожные пробы с аллергенами).

2. Уровень FeNO > 50 ppb у детей старше 12 лет и FeNO > 45 ppb у детей младше 12 лет.

3. Базисная терапия в постоянной дозе не менее 12 недель до рандомизации или отсутствие базисной терапии минимум 4 недели до рандомизации.

После стратификационной рандомизации пациенты были распределены по 2 группам в соответствии с исходной базисной терапией (табл. 1).

Всем пациентам после рандомизации терапия была пересмотрена в направлении «step up», схема пересмотра терапии отражена в дизайне исследования (рис. 1).

Родители всех участников исследования, подписавшие информированное согласие, регистрировали симптомы заболевания и потребность в бронхолитиках короткого действия в дневниках наблюдения ежедневно. 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), после выписки базисная терапия пересматривалась в сторону увеличения.

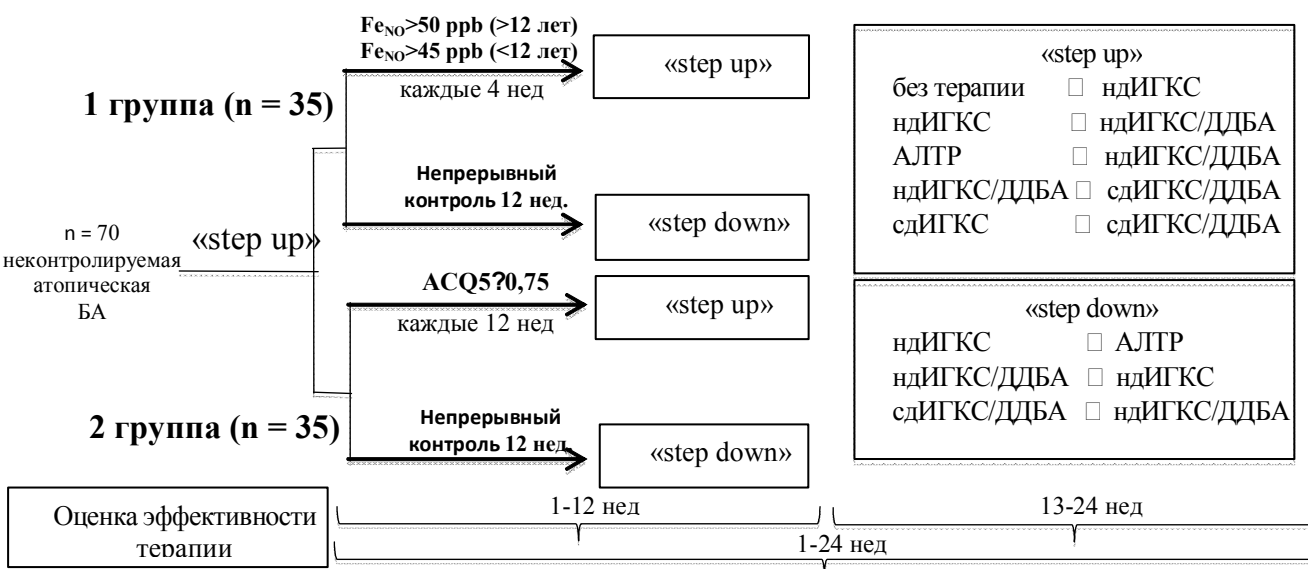


Рис. 1. Дизайн исследования

Таблица 1

## Стратификация пациентов, включенных в исследование по исходной базисной терапией

| Группы | Количество человек | Ступени терапии по GINA             |                                |                                       |
|--------|--------------------|-------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------------|
|        |                    | 1-я ступень<br>без базисной терапии | 2-я ступень<br>нДИГКС или АЛТР | 3-я ступень<br>нДИГКС/ДДБА или сДИГКС |
| 1-я    | 35/35              | 10/10                               | 21/21                          | 4/4                                   |
| 2-я    |                    |                                     |                                |                                       |

Примечание. нДИГКС и сДИГКС – низкие и средние дозы ингаляционных глюкокортикостероидов; АЛТР – антагонисты антилейкотриеновых рецепторов; нДИГКС/ДДБА – комбинация низких доз ингаляционных глюкокортикостероидов и длительно действующих  $\beta_2$ -агонистов.

Пациенты 2-й группы, у которых через 12 недель стартовой терапии тяжесть течения соответствовала критериям частично-контролируемой или неконтролируемой астмы (ACQ5 > 0,75), переводились на следующую ступень базисной терапии до момента окончания наблюдения или развития обострения. У пациентов 1-й группы терапия пересматривалась на основании ежемесячных измерений оксида азота в выдыхаемом воздухе с помощью портативного анализатора NObreath (BedfontScientificLtd), при значении FeNO > 45 ppb (<12 лет) и FeNO > 50 ppb (>12 лет) пациенты переводились на следующую ступень базисной терапии. Решение об уменьшении объема базисной терапии принималось на очередном визите после достижения пациентом постоянного контроля по критериям GINA в течение 12 недель.

Основные оцениваемые параметры через 4, 8, 12 и 24 недели терапии: число дневных / ночных симпто-

мов, ограничение активности, потребность в бронхолитиках. Контроль БА, согласно критериям GINA, 2011 проводился через 12 и 24 недели терапии. А также определялись доля пациентов, потребовавших изменения терапии через 12 недель; доля пациентов, достигших постоянного 12-недельного контроля в группах разной стартовой терапии; доля пациентов, достигших постоянного 12-недельного контроля на неизменной терапии в течение 24 недель.

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  $\chi^2$ , критерий Фишера. Статистически значимыми считались значения  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Через 12 и 24 недели терапии в 1-й и 2-й группах отмечалось достоверное ( $p < 0,001$ ) уменьшение количества приступов в дневные часы и ночное время, потребности в препаратах неотложной помощи по сравнению с исходными значениями. При этом в результате лечения в 1-й группе достоверное уменьшение симптомов БА по сравнению с исходным произошло на 1—2 недели раньше, чем во 2-й группе. При межгрупповом сравнении достоверные различия были установлены через 12 недель наблюдения в отношении потребности в препаратах неотложной помощи и количества дневных симптомов (табл. 2).

Общее количество бессимптомных дней в 1-й группе (3893/5880), где для коррекции терапии использовался мониторинг FeNO, за 24 недели терапии было достоверно ( $p < 0,05$ ) большим, чем в группе, где подбор терапии осуществлялся в соответствии с существующими национальными рекомендациями (3582/5880).

Различия между группами в отношении количества бессимптомных дней были достоверными уже к 12 недели наблюдения (рис. 2).

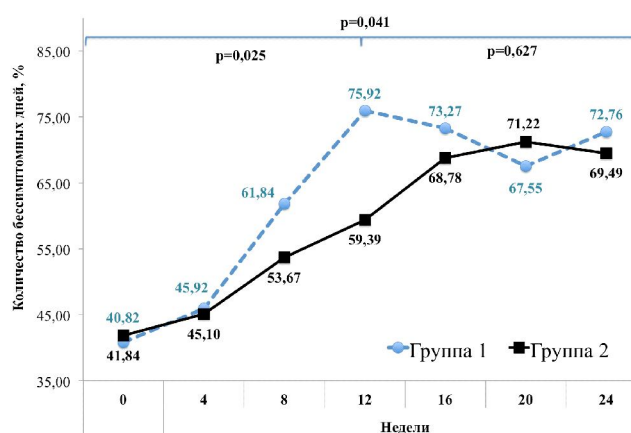


Рис. 2. Динамика количества бессимптомных дней:  $p$  — критерий Манна-Уитни

Доля пациентов, которые достигли контроля через 12 недель терапии, в 1-й группе была статистически значимо ( $p < 0,05$ ) больше (31/35), чем во 2-й группе (16/35). Эта же тенденция сохранилась и к моменту окончания исследования: 28/35 и 20/35 в группах 1-й и 2-й соответственно, однако выявленные различия были недостоверными. Доля пациентов, достигших непрерывного 12-недельного контроля к моменту окончания исследования была выше в группе 1-й (16/35) по сравнению с группой 2-й (10/35).

Через 12 недель в 1-й группе, где для коррекции терапии использовался мониторинг FeNO, уровень данного маркера аллергического воспаления дыхательных путей был достоверно ( $p < 0,05$ ) ниже  $[(20,51 \pm 13,16) \text{ ppb}]$ , чем в группе, где подбор терапии осуществлялся в соответствии с существующими национальными рекомендациями  $[(29 \pm 16,82) \text{ ppb}]$ . Через 24 недели наблюдения статистически значимых различий между группами по данному показателю не было (рис. 3).

Таблица 2

### Межгрупповые различия симптомов бронхиальной астмы через 12 и 24 недели терапии

| Характеристики                             | 1—12 неделя |       |            |       | 13—24 неделя |       |            |       | 1—24 неделя |       |            |       |
|--|-------------|-------|------------|-------|--------------|-------|------------|-------|-------------|-------|------------|-------|
|  | 1-я группа  |       | 2-я группа |       | 1-я группа   |       | 2-я группа |       | 1-я группа  |       | 2-я группа |       |
|  | M           | SD    | M          | SD    | M            | SD    | M          | SD    | M           | SD    | M          | SD    |
| Дневные симптомы                           | 30,23       | 8,80  | 36,14      | 10,26 | 23,69        | 9,38  | 24,66      | 10,72 | 53,91       | 14,32 | 60,80      | 15,31 |
|  | $p = 0,013$ |       |            |       | $p = 0,93$   |       |            |       | $p = 0,051$ |       |            |       |
| Ночные симптомы                            | 2,34        | 1,86  | 2,94       | 2,20  | 0,54         | 1,07  | 0,69       | 1,30  | 2,89        | 2,36  | 3,63       | 2,73  |
|  | $p = 0,274$ |       |            |       | $p = 0,805$  |       |            |       | $p = 0,253$ |       |            |       |
| Потребность в препаратах неотложной помощи | 20,57       | 10,27 | 27,09      | 11,72 | 12,23        | 10,18 | 13,34      | 11,66 | 32,80       | 16,21 | 40,43      | 17,28 |
|  | $p = 0,021$ |       |            |       | $p = 0,93$   |       |            |       | $p = 0,051$ |       |            |       |

Примечание.  $p$  — критерий Манна-Уитни.

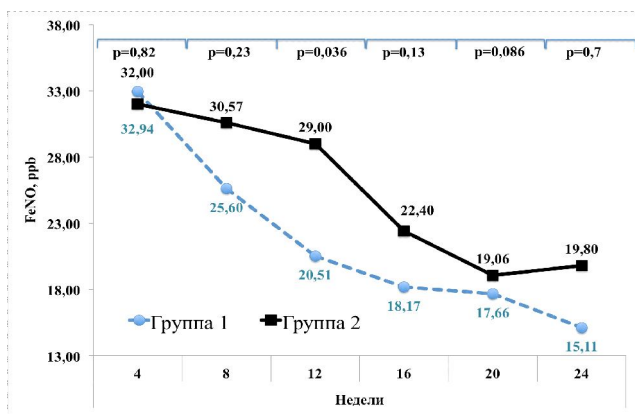


Рис. 3. Динамика уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе через 4, 8, 12, 16, 20 и 24 недели терапии: *p* — критерий Манна-Уитни

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование мониторинга оксида азота в выдыхаемом воздухе у детей с атопической БА для оценки контроля позволяет индивидуально подобрать объем базисной терапии, ориентируясь на динамику выраженности аллергического воспаления. Персонализированный подход к подбору базисной терапии атопической БА у детей с помощью мониторинга уровня выдыхаемого оксида азота способствовал более быстрому уменьшению симптомов заболевания, сокращению количества доз препаратов для купирования приступов и увеличе-

нию количества бессимптомных дней, что позволило добиться у большего количества пациентов длительного 12-недельного контроля над заболеванием.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ляпунов А. В., Балаболкин И. И. // Рос. аллергол. журнал. — 2004. — № 1. — С. 32—37.
2. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». 3-е изд., испр. и доп. — М.: Атмосфера, 2008. — 108 с.
3. George W. Rodway, Ji Yeon Choi, Leslie A. Hoffman, et al. // Chron Respir. — 2009. — Vol. 6 (1). — P. 19—29.
4. Ludviksdottir D. L., Diamant Z., Alving K., et al. // Clin Respir J. — 2012. — Vol. 6 (4). — P. 193—207.
5. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma (GINA) 2011. www.ginaasthma.com
6. Martha Scott, Abid Raza, Wilfried Karmaus, et al. // Thorax. — 2010. — Vol. 65 (3). — P. 258—262.
7. Petsky H. L., Cates C. J., Lasserson T. J., et al. // Thorax. — 2012. — Vol. 67 (3). — P. 199—208.
8. Taylor D. R., Pijnenburg M. W., Smith A. D. // Thorax. — 2006. — Vol. 61 (9). — P. 817—827.

## Контактная информация

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

УДК 615.212.7:616-092.9

## ИЗУЧЕНИЕ РЕЦЕПТОРНОГО МЕХАНИЗМА АНАЛЬГЕТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ СОЕДИНЕНИЯ РУ-1205

**О. Ю. Гречко, А. А. Спасов, Д. М. Штарёва, А. И. Ращенко**

*Волгоградский государственный медицинский университет,  
кафедра фармакологии*

Изучен механизм рецепторного действия соединения РУ-1205. Показано, что исследуемое вещество оказывает выраженное каппа-агонистическое действие на препаратах семявыносящего протока кролика. Данные эффекты блокируются селективным каппа-антагонистом norBNI.

*Ключевые слова:* каппа-опиоидный рецептор, семявыносящий проток кролика, U-50,488, norBNI.

## STUDY OF RECEPTOR MECHANISM OF ANALGESIC EFFECT SHOWN BY COMPOUND RU-1205

**O. Yu. Grechko, A. A. Spasov, D. M. Shtareva, A. I. Raschenko**

We studied the mechanism of action of compound RU-1205. It is shown that the compound has significant kappa agonist effects on rabbit vas deferens preparations. These effects were blocked by norBNI, a selective kappa antagonist.

*Key words:* kappa-opioid receptor, rabbit vas deferens, U-50, 488, norBNI.

Селективные агонисты каппа-опиоидных рецепторов представляют особый интерес для создания эффективных анальгетиков, лишенных таких побочных эффектов, как респираторная депрессия, толерантность к аналь-

гетическому действию и наркогенный потенциал [4]. Результаты проведенных ранее исследований свидетельствуют о выраженных анальгетических свойствах соединения под лабораторным шифром РУ-1205 [3].