

УДК 616.22-008-085.357

ФУНКЦИЯ ЛЕГКИХ И ГИПЕРРЕАКТИВНОСТЬ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ ФЛУТИКАЗОНА ПРОПИОНАТОМ У ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА С РАЗЛИЧНЫМИ ФЕНОТИПАМИ СВИСТЯЩЕГО ДЫХАНИЯ

Н. В. Малюжинская, О. В. Полякова, А. А. Токарева, И. В. Сивоконева, К. В. Кожевникова

*Волгоградский государственный медицинский университет,
кафедра детских болезней педиатрического факультета*

Проведена оценка эффективности пробной терапии ингаляционными глюкокортикостероидами на функцию лёгких и бронхиальную гиперреактивность у детей с различными фенотипами свистящих хрипов.

Ключевые слова: фенотипы свистящих хрипов, флутиказона пропионат, функция внешнего дыхания, бронхиальная гиперреактивность.

LUNG FUNCTION AND AIRWAY HYPERRESPONSIVENESS DURING FLUTICASONE PROPIONATE THERAPY IN PRESCHOOL CHILDREN WITH DIFFERENT PHENOTYPES OF WHEEZING

N. V. Malyuzhinskaya, O. V. Polyakova, A. A. Tokareva, I. V. Sivokoneva, K. V. Kozhevnikova

*Volgograd State Medical University,
Department of children's diseases of the faculty of paediatrics*

We evaluated the effects of a trial of therapy with inhaled corticosteroids on lung function and bronchial hyperresponsiveness in children with different phenotypes of wheezing.

Key words: wheezing phenotypes, fluticasone propionate, lung function, bronchial hyperreactivity.

Наиболее частыми причинами развития синдрома свистящих хрипов (wheezing-синдром) у детей первых лет жизни являются респираторные инфекции и аллергия [4, 8, 9]. Согласно современным данным в механизме развития бронхообструктивного синдрома (БОС) основную роль играют воспаление, гиперреактивность бронхов и бронхоконстрикция. Вопрос о необходимости и длительности применения ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) у детей с wheezing-синдромом остается до настоящего времени открытым [10]. Эффективность и безопасность ИГКС в терапии бронхиальной астмы (БА) у детей до 5 лет подтверждена многочисленными исследованиями [2, 3, 6, 7]. Систематический обзор рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований показал значительный положительный эффект ИГКС у детей с мультифакторными (multiple-trigger) хрипами. В то же время эффективность ИГКС при эпизодических свистящих хрипах является спорной. Имеются результаты лишь нескольких небольших исследований, согласно которым только высокие дозы ИГКС (1600—3200 мкг в сутки по будесониду) могут быть полезны [2, 3]. Для оценки эффективности и обоснования целесообразности применения ИГКС у детей с wheezing-синдромом весьма интересным представляется изучение на фоне терапии функции легких и бронхиальной гиперреактивности.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценить функцию легких и бронхиальную гиперреактивность у детей дошкольного возраста с whee-

zing-синдромом на фоне терапии ИГКС (флутиказона пропионатом).

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

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

В зависимости от первоначального фенотипа они сформировали следующие группы: 1-я группа — дети с фенотипом мультифакторных свистящих хрипов — 30 человек, 2-я 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.

При исследовании функции легких оценивались показатели сопротивления дыхательных путей (RINTexr и Δ RINTexr) методом кратковременного прерывания потока воздуха у детей с использованием спироанализатора «SuperSpiro» («Micro Medical», Великобритания) с модулем RINT [1, 5]. В качестве нормативных значений использовали показатели RINT, полученные в ходе исследования Малюжинской Н. В. [1], так как полученные данные сопоставимы с другими нормативными значениями индексов RINT у детей в различных популяциях. Бронхиальная гиперреактивность определялась с помощью проведения бронхопровокационной пробы с метахолином (AcetylMethylcholine Pharm, Grade, Penta

International Corporation). Оценка производилась при достижении PC_{30} — бронхопровоцирующей концентрации метахолина, приводящей к падению RINTE_{exp} на 30 % и более или кашля, затрудненного дыхания, аускультативно — сухих свистящих хрипов [1]. Для оценки выраженности бронхиальной гиперреактивности использовалась шкала в зависимости от величины PC_{30} : 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 3 месяца после отмены терапии.

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 (PC_{30}), использовалось среднее геометрическое (G). Для сравнения двух независимых групп по одному признаку использовали критерий Манна-Уитни. За уровень статистической значимости различий показателей принималась величина $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исходно у детей с мультифакторными свистящими хрипами в среднем в группе RINTE_{exp} составлял 0,9376 (0,2101) кПа·л⁻¹·с, $\Delta RINTE_{exp}$ — 0,2354 (0,03604) кПа·л⁻¹·с. На фоне терапии флутиказона пропионатом показатели сопротивления дыхательных путей значительно уменьшились: RINTE_{exp} на 3,2 % ($p < 0,001$), $\Delta RINTE_{exp}$ на 7,73 % ($p < 0,001$). Через месяц после отмены терапии показатели сопротивления дыхательных путей увеличились относительно их значений на фоне терапии ($p < 0,001$), однако остались достоверно ниже исходных ($p < 0,05$) (табл. 1).

Таблица 1

Динамика показателей сопротивления дыхательных путей и $\Delta RINTE_{exp}$ у детей с фенотипом мультифакторных свистящих хрипов на фоне терапии флутиказона пропионатом

Показатели и период		M(s)	Δ %
RINTE _{exp}	исход	0,9376 (0,2101)	
	на фоне ИГКС	0,9092 (0,1377)***	3,02
	после отмены	0,9208 (0,1920)****	1,79
$\Delta RINTE_{exp}$ (саль- бутамол)	исход	0,2354 (0,03604)	
	на фоне ИГКС	0,2172 (0,02725)***	7,73
	после отмены	0,2260 (0,03154)****	3,74

Достоверность различий приведена по отношению к исходным показателям: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; достоверность различий по отношению к показателям 3 месяца: # $p < 0,05$; ## $p < 0,01$; #### $p < 0,001$.

Исходно бронхиальная гиперреактивность была значительно более выражена у детей с мультифакторными свистящими хрипами: в среднем PC_{30} при проведении пробы с метахолином в 1-й группе составляла 1,35 мг/мл, что достоверно ниже, чем во второй — 5,82 мг/мл ($p < 0,001$).

На фоне терапии флутиказона пропионатом в течение 3 месяцев было зафиксировано достоверное уменьшение бронхиальной гиперреактивности у детей с мультифакторными свистящими хрипами, что сопровождалось повышением PC_{30} на 145,92 % ($p < 0,001$). После отмены терапии отмечалась обратная динамика — снижение PC_{30} на 44,25 % ($p < 0,01$).

Исходно выраженная бронхиальная гиперреактивность была выявлена у 53,33 % детей ($n = 16$), умеренная — у 40 % ($n = 12$), слабовыраженная — у 6,66 % ($n = 2$). К окончанию курса терапии флутиказона пропионатом выраженная бронхиальная 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 увеличилось количество пациентов с выраженной бронхиальной гиперреактивностью до 14 детей (51,85 %), и уменьшилось число пациентов с умеренной бронхиальной гиперреактивностью до 9 (33,33 %). Слабовыраженная бронхиальная гиперреактивность отмечалась у 4 детей (14,81 %).

Исходно у детей с эпизодическими свистящими хрипами в среднем в группе RINTE_{exp} составлял 0,9106 (0,0212) кПа·л⁻¹·с, $\Delta RINTE_{exp}$ — 0,1905 (0,0367) кПа·л⁻¹·с. Положительная проба с бронхолитиком отмечалась у 57,11 % исследуемых ($n = 20$), этим пациентам был поставлен диагноз БА. У этих детей фенотип эпизодических свистящих хрипов фактически являлся фенотипом недиагностированной вирус-индуцируемой БА. В связи с чем было выделено 2 подгруппы: подгруппа А — с положительной пробой ($n = 20$, верифицирован диагноз БА), подгруппа Б — с отрицательной пробой ($n = 15$). Показатели сопротивления дыхательных путей в подгруппе А на фоне терапии снизились: RINTE_{exp} на 13,2 % ($p < 0,001$), $\Delta RINTE_{exp}$ — на 7,96 % . Через 3 месяца после отмены терапии флутиказона пропионатом RINTE_{exp} увеличился до 0,8603 (0,0342) кПа·л⁻¹·с ($p < 0,05$), $\Delta RINTE_{exp}$ вернулся к исходному значению. В подгруппе Б статистически значимых изменений на фоне терапии и после ее отмены зафиксировано не было ($p > 0,05$) (табл. 2).

Неоднозначные изменения были выявлены при изучении бронхиальной гиперреактивности у детей с эпизодическими свистящими хрипами. На фоне терапии PC_{30} увеличилась на 43,2 %, а после отмены флутиказона пропионата — уменьшилась на 16,47 %, однако эти изменения оказались статистически недостоверны ($p > 0,05$). Исходно выраженная бронхиальная гиперреактивность наблюдалась у 11,42 % пациентов ($n = 4$), умеренная — у 45,71 % ($n = 16$), слабовыраженная — у 6,42,85 % ($n = 15$). На фоне пробной терапии

Динамика показателей сопротивления дыхательных путей и $\Delta RINT_{\text{exp}}$ у детей с фенотипом эпизодических свистящих хрипов на фоне терапии флутиказона пропионатом

Показатели и период		Подгруппа А		Подгруппа Б	
		М (s)	Δ %	М (s)	Δ %
$RINT_{\text{exp}}$	исход	0,9104 (0,0288)		0,9110 (0,0237)	
	на фоне ИГКС	0,7901 (0,0558) ^{***}	13,21	0,9015 (0,0242)	0,43
	после отмены	0,8603 (0,0342) ^{###}	8,88	0,9113 (0,0235)	1,08
$\Delta RINT_{\text{exp}}$ (сальбутамол)	исход	0,2340 (0,0389)		0,1830 (0,0267) ^{^^}	
	на фоне ИГКС	0,2160 (0,0376) [*]	7,96	0,1822 (0,0285)	0,43
	после отмены	0,228 (0,0351) [#]	5,56	0,1890 (0,0254)	3,73

Достоверность различий приведена по отношению к исходным показателям: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,01$; достоверность различий по отношению к показателям 3 месяца (на фоне ИГКС): # $p < 0,5$, ## $p < 0,01$, ### $p < 0,001$; достоверность различий между группами ^ $p < 0,05$, ^^ $p < 0,01$, ^^ $p < 0,001$.

флутиказона пропионатом и после ее отмены данное соотношение статистически значимо не изменилось.

Надо отметить, что значение бронхопровокационной концентрации метахолина у детей зависело в большей степени от факта перенесенной недавно острой респираторной инфекции, чем от периода исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, выполненное исследование позволяет сделать вывод о том, что пробная терапия флутиказона пропионатом 200 мкг/сут. приводит к улучшению функции легких, проявляющееся уменьшением сопротивления дыхательных путей, уменьшению выраженности бронхиальной гиперреактивности у детей с различными фенотипами wheezing-синдрома, но в большей степени у детей с фенотипом мультифакторных свистящих хрипов, и у пациентов с вирус-индуцируемой БА из группы эпизодических свистящих хрипов, что, вероятно, связано с влиянием ИГКС на аллергическое воспаление в дыхательных путях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Малюжинская Н. В. Оптимизация фармакотерапии и профилактики бронхиальной астмы у детей раннего возраста (фармакоэпидемиология, оценка базисной терапии, новые алгоритмы диагностики и лечения): автореф. дис. ... док. мед. наук. — Волгоград, 2011. — 48 с.
2. Малюжинская Н. В., Вальмер Д. Н., Блинкова Е. Ю., Полякова О. В., Шемякина И. Л., Петрова И. В. // Современные проблемы науки и образования. — 2013. — № 2. — С. 65.

3. Малюжинская Н. В., Вальмер Д. Н., Полякова О. В., Блинкова Е. Ю. // Волгоградский научно-медицинский журнал. — 2013. — № 2 (38). — С. 20—22.
4. Малюжинская Н. В., Полякова О. В., Токарева А. А., Смыкова С. В. // Актуальные проблемы гуманитарных и естественных наук. — 2015. — № 3—2. — С. 215—219.
5. Малюжинская Н. В., Разваляева А. В., Гарина М. В., Шаталин А. В., Горбунов В. А. // Педиатрическая фармакология. — 2011. — Т. 8, № 3. — С. 38—46.
6. Малюжинская Н. В., Разваляева А. В., Горбунов В. А., Гарина М. В. // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. — 2011. — № 1. — С. 84—88.
7. Петров В. И., Малюжинская Н. В., Блинкова Е. Ю., Полякова О. В., Вальмер Д. Н., Шемякина И. Л., Петрова И. В. // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. — 2013. — № 1 (45). — С. 17—20.
8. Петров В. И., Малюжинская Н. В., Вальмер Д. Н., Блинкова Е. Ю., Полякова О. В., Шемякина И. Л., Никифорова Е. М. // Вестник ВолгГМУ. — 2013. — № 1 (45). — С. 20—23.
9. Петров В. И., Малюжинская Н. В., Вальмер Д. Н., Блинкова Е. Ю., Полякова О. В., Шемякина И. Л. // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. — 2013. — № 2 (46) — С. 65—67.
10. Global Initiative for Asthma: Global strategy for the diagnosis and management [Internet]. 2014. available from: <http://www.ginasthma.org/>.

Контактная информация

Полякова Ольга Владимировна — к. м. н., доцент кафедры детских болезней педиатрического факультета, Волгоградский государственный медицинский университет, e-mail: olvpolyakova@gmail.com.