

УДК 616-085:616.248.-053.2./5

*В.Г. Чернуский*

*Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина*

## **ВЛИЯНИЕ ТЕРАПИИ GINA (2006, 2009) И РАЗРАБОТАННОГО ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ПРОТОКОЛА ЛЕЧЕНИЯ НА ПОКАЗАТЕЛИ ФУНКЦИИ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ У ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ**

На достаточном фактическом материале показано влияние терапии GINA (2006, 2009) и разработанного дополнительного протокола лечения на изменение показателей функции внешнего дыхания у детей, больных бронхиальной астмой в периоде ремиссии заболевания.

**Ключевые слова:** *дети, бронхиальная астма, показатели функции внешнего дыхания, дополнительная терапия.*

Бронхиальная астма (БА) принадлежит к числу распространенных аллергических болезней в детском возрасте. За последние годы во всем мире, в том числе и в СНГ, отмечается тенденция к увеличению заболеваемости БА детей и к ее более тяжелому течению. О росте количества детей с БА свидетельствуют и результаты эпидемиологических исследований. В связи с этим проблема профилактики, диагностики и лечения этого заболевания приобретает первостепенное значение [1–3].

Значительный прогресс в области изучения БА в последние годы сопровождается существенными успехами в ее терапии. Большую роль в этом сыграли национальные и международные GINA (2006, 2009) согласительные документы, благодаря которым в практику здравоохранения были внедрены современные методы диагностики и терапии БА [1, 8, 10]. Однако несмотря на значительные достижения не всегда удается добиться желательного контроля над заболеванием. По данным отечественных и зарубежных авторов, трехмесячный курс базисного лечения, соответствующего тяжести течения БА, способствует стабилизации клинико-функциональных показателей только у 60–80 % больных. Кроме того, продолжает возрастать частота осложнений как от тяжести БА, так и от проводимой терапии. Это определяет

актуальность изучения факторов, способствующих развитию БА у детей, а также влияющих на тяжесть и частоту обострений заболевания [1, 3].

Неудовлетворенность результатами протоколов GINA (2006, 2009) по лечению БА у детей, недостаточная эффективность предлагаемых в них терапевтических программ определяют необходимость дальнейших исследований патогенетических механизмов заболевания и разработки дополнительных методов базисной терапии, что является актуальным и востребованным для практического здравоохранения [3, 4, 8].

**Материал и методы.** В национальных документах по БА и GINA (2006, 2009) приведена классификация бронхиальной астмы, в основу которой положены критерии тяжести течения заболевания, были соответственно сформированы группы: сравнения 76 детей и основная – 152 ребенка в возрасте от 5 до 14 лет, больных БА в периоде ремиссии. По степени тяжести дети были распределены следующим образом: в группе сравнения больных с легким персистирующим течением БА – 32, со среднетяжелым персистирующим – 18 и с тяжелым персистирующим – 26; в основной группе с легким персистирующим – 50, со среднетяжелым – 58 и с тяжелым – 44.

При однотипности проводимой терапии в периоде обострения, которая дифференциро-

© В.Г. Чернуский, 2013

валась согласно тяжести течения БА, по достижении ремиссии дети группы сравнения получали базисную терапию препаратами, рекомендуемыми GINA (2006, 2009), с контролем за симптомами заболевания и для предупреждения приступов.

Для каждой степени тяжести течения БА применяли ингаляционно глюкокортикостероид 2-го поколения флутиказона пропионатом (фликсотид). Детям с легким персистирующим течением назначали препарат в низкой дозе – 100 мкг/сут.

Детям со среднетяжелым персистирующим течением БА терапию проводили ингаляционным глюкокортикостероидом 2-го поколения флутиказона пропионатом (фликсотидом) в среднетерапевтической дозе – 400 мкг/сут (фликсотид – 300 мкг и серетид – 25/50 мкг 2 вдоха 2 раза в сутки).

Детям с тяжелым персистирующим течением БА терапию проводили ингаляционным глюкокортикостероидом 2-го поколения флутиказона пропионатом (фликсотидом) в высокой дозе – 650 мкг/сут (фликсотид – 400 мкг и серетид – 25/125 мкг 2 вдоха 2 раза в сутки). В случае неполного контроля над симптомами БА добавляли пероральный глюкокортикостероид (преднизолон – 2–4 мг/кг) коротким курсом 3–5 дней.

При обострении заболевания детям проводилась симптоматическая терапия ингаляционными  $\beta_2$ -агонистами короткого действия: сальбутамол (вентолин – 200–400 мкг/сут) или холинолитиками: ипратропиум бромид (атровент) – 0,02 мг (1 доза) 3 раза в сутки или теofilлин короткого действия в дозе 5 мг/кг массы тела в сутки.

У детей основной группы применяли разработанную нами дополнительную схему лечения БА, индивидуализированную по форме и степени тяжести течения заболевания в периоде ремиссии.

Базисная терапия легкого персистирующего течения БА – ингаляционно кортикостероид 2-го поколения флутиказона пропионат в низкой дозе – 100 мкг/сут. Кроме того, разработана дополнительная терапия:

1. Ингаляционно липосомальный препарат лецитина из расчета 5–10 мг/кг на 1 ингаляцию, растворенного в 10 мл стерильного физиологического раствора (1 флакон объемом 50 мл содержит 500 мг стерильного лиофи-

лизированного липосомальных форм лецитина), через ультразвуковой ингалятор аэрозольного типа 2 раза в день в течение 7–10 дней.

2.  $\alpha$ -токоферола ацетат 10 % масляный раствор из расчета 5–10 мг в сутки (в 1 капле 2 мг токоферола ацетата) внутрь 3 раза в день до еды 20 дней.

Лечение среднетяжелого и тяжелого персистирующего течения БА предусматривает два этапа.

I этап – базисная терапия – ингаляционно глюкокортикостероид 2-го поколения флутиказона пропионат (фликсотид) в среднетерапевтической дозе – 400 мкг/сут (фликсотид – 300 мкг и серетид – 25/50 мкг 2 вдоха 2 раза в сутки) и разработанная дополнительная терапия:

1. Ингаляционно липосомальный препарат лецитина из расчета 5–10 мг/кг на 1 ингаляцию, растворенного в 10 мл стерильного физиологического раствора, через ультразвуковой ингалятор аэрозольного типа 2 раза в день в течение 7–10 дней.

2. Глутаминовая кислота в дозе 0,25–1,0 г (0,25 г – в 1 таблетке) на прием в зависимости от возраста 2–3 раза в день внутрь за 15–30 минут до еды в течение 20–25 дней.

Согласно инструкции по применению липосомального препарата лецитина, утвержденной МЗ Украины 22.12.94, II этап проводили через 7–10 дней:

1. Ингаляционно липосомальный препарат лецитина из расчета 5–10 мг/кг на 1 ингаляцию, растворенного в 10 мл стерильного физиологического раствора, через ультразвуковой ингалятор аэрозольного типа 3 раза в день в течение 7–10 дней.

2. Пентоксифиллин (трентал) из расчета 2–4 мг/кг в сутки (в 1 драже 100 мг) внутрь 2–3 раза в день после еды в течение 2–3 недель.

Длительность курса терапии у детей группы сравнения, получавшей базисную терапию, рекомендованную GINA (2006, 2009) по БА, составила 3 месяца и у детей основной группы с легким течением БА, находившихся на разработанной комбинированной терапии в периоде ремиссии – 20 дней, со среднетяжелым и тяжелым – 1,5 месяца.

Эффективность сравниваемых схем терапии у детей основной и группы сравнения подтверждали результатами исследования

функции внешнего дыхания (МВЛ, ЖЕЛ, ОФВ<sub>1</sub>, ТТ) с помощью спирографа, входящего в медицинский диагностический комплекс «Сфера-4», до и после лечения.

**Результаты и их обсуждение.** У детей мы провели анализ динамики тяжести течения заболевания в периоде ремиссии БА до и после назначения протокола терапии, рекомендованной GINA (2006, 2009) по БА: в группе сравнения – через 3 месяца от начала лечения; у детей основной группы с применением и разработанной дополнительной схемы терапии при легком течении – через 20 дней и при среднетяжелом и тяжелом течении через 1,5 месяца от начала лечения БА.

У детей основной группы с легким, среднетяжелым и тяжелым течением БА после проведения разработанной дополнительной схемы терапии наблюдается выраженный фармакотерапевтический эффект по устранению симптомов обструкции дыхательных путей: по антимикробному, противовоспалительному, иммуномодулирующему, антиоксидантному действию, увеличению альвеолярной вентиляции, скорости диффузии кислорода через биологические мембраны – улучшению мукоцилиарного транспорта, повышению чувствительности адренорецепторов путем восстановления фосфатидилхолина в плазматических мембранах клеток дыхательных путей. Данные эффекты достигаются благодаря ингаляционному применению через ультразвуковой ингалятор липосомального препарата лецитина в физиологическом растворе.

Для объективизации фармакологических эффектов сравниваемых протоколов лечения нами до и после соответствующей терапии изучались показатели вентиляционной функции легких, МВЛ, ЖЕЛ, ОФВ<sub>1</sub>, ТТ. Данные показатели помогают изучить характер изменения бронхиальной проходимости, дифференцировать рестриктивный и обструктивный типы вентиляционных нарушений. При этом следует исходить из того, что, по данным [7, 9], нормативные значения для каждого показателя вентиляционной функции легких существенно варьируют в зависимости от возраста, пола, массы, роста и т. д. Последнее осложняет приведение к общему знаменателю детей различных возрастных групп, страдающих одной и той же формой БА. Кроме того, в литературе представлены различные

критерии нормативного значения этих показателей, которые варьируют, например, по значениям МВЛ у здоровых детей на уровне 80–135 % от должного [7, 9]. Установлено, что дети младшего возраста в первую секунду выдыхают большую часть форсированной ЖЕЛ (ФЖЕЛ), чем дети старшего возраста и взрослые. Это согласуется с возрастной динамикой теста Тиффно (ТТ), который выше у детей младшего возраста, чем у старших детей и взрослых, а также отмечается высокая значимая обратная связь ТТ с ростом, возрастом детей и ЖЕЛ [7, 9]. Данный факт показывает, что у детей младшего возраста нельзя использовать нормативы ТТ, принятые для его оценки у детей старшего возраста и взрослых. В связи с этим мы считаем обоснованным использовать в качестве нормативных значений показатели исследования вентиляционной функции легких, предложенные И.С. Ширяевой [7].

Показатели МВЛ, ЖЕЛ, ОФВ<sub>1</sub>, ТТ отражают изменения проходимости дыхательных путей и степень обратимости обструкции под влиянием применения бронходилатирующей терапии, рекомендованной GINA (2006, 2009), но не отражают характер и наличие воспалительного процесса в бронхолегочной системе. Несмотря на разнообразие способов расчета бронходилатационного ответа, на сегодняшний день отсутствует универсальный критерий, позволяющий оценить количественное отражение обратимости обструкции дыхательных путей.

Обструкция дыхательных путей рассматривается как обратимая или «бронходилататор-реактивная», если ОФВ<sub>1</sub> улучшается хотя бы на 15 % после применения ингаляции бронходилататора короткого действия (табл. 1–4).

Так, у детей группы сравнения при легком и среднетяжелом течении БА под влиянием препаратов терапии, рекомендованных GINA (2006, 2009), наступала обратимость обструкции дыхательных путей, а при тяжелом течении заболевания наблюдалась частичная обратимость, так как развивалась невосприимчивость рецепторного аппарата бронхов к парциальным и полным агонистам  $\beta_2$ -адренорецепторов (табл. 1, 2).

У детей основной группы в результате применения разработанной дополнительной схемы терапии имела место обратимость об-

Таблиця 1. Показатели функции внешнего дыхания в группе сравнения детей в периоде ремиссии в зависимости от формы БА до и после терапии, (M±m) %

Клиническая форма БА	Кол-во больных	Срок исследования	МВЛ	ЖЕЛ	ОФВ <sub>1</sub>	ТТ
Неаллергическая	32	До лечения	74,0±4,2	79,0±4,9	62,0±4,2	78,0±3,8
		После лечения	81,0±4,7	85,0±4,6	73,0±4,7	86,0±4,1
Смешанная	18	До лечения	73,0±4,4	76,0±4,3	63,0±3,8	83,0±3,5
		После лечения	78,0±3,9	82,0±4,5	70,0±3,6	85,0±3,6
Атопическая	26	До лечения	71,0±4,1	75,0±4,2	60,0±3,9	80,0±4,2
		После лечения	77,0±4,5	82,0±4,6	69,0±3,7	84,0±4,4

Примечание. p<0,05; достоверные различия показателей до и после проведенной терапии.

Таблиця 2. Показатели функции внешнего дыхания в группе сравнения детей в периоде ремиссии в зависимости от тяжести течения БА до и после терапии, (M±m) %

Тяжесть течения БА	Кол-во больных	Срок исследования	МВЛ	ЖЕЛ	ОФВ <sub>1</sub>	ТТ
Легкая	32	До лечения	88,0±6,5	80,0±4,3	70,0±4,5	87,0±4,7
		После лечения	94,0±5,2	95,0±5,7 <sup>#</sup>	85,0±5,1 <sup>#</sup>	89,0±4,8
Среднетяжелая	18	До лечения	71,0±5,1	76,0±3,8	61,0±4,9	80,0±4,9
		После лечения	75,0±5,3	88,0±3,3 <sup>#</sup>	72,0±3,5 <sup>#</sup>	82,0±6,4
Тяжелая	26	До лечения	61,0±4,5	73,0±5,5	52,0±3,4	71,0±5,8
		После лечения	70,0±5,2	79,0±6,9	62,0±5,6	78,0±4,6

Примечание. p<0,05; достоверные отличия показателей до и после проведенной терапии.

струкции дыхательных путей при легком, среднетяжелом и тяжелом течении БА за счет уменьшения проявлений хронического аллергического воспаления и аутоиммунного процесса в структурах бронхолегочной системы (табл. 3, 4).

При этом необходимо отметить отсутствие достоверных различий между исследуемыми показателями спирографии у детей группы сравнения, больных БА, вне зависимости от клинической формы заболевания после терапии.

#### Выводы

1. После проведения разработанной дополнительной схемы терапии наблюдается выраженный фармакотерапевтический эффект по устранению симптомов обструкции дыхательных путей у детей основной груп-

пы с легким, среднетяжелым и тяжелым течением бронхиальной астмы.

2. У детей группы сравнения при легком и среднетяжелом течении бронхиальной астмы под влиянием препаратов терапии, рекомендованных GINA (2006, 2009), наступала обратимость обструкции дыхательных путей, а при тяжелом течении бронхиальной астмы наблюдалась частичная обратимость обструкции дыхательных путей, что предопределяет повторные рецидивы заболевания.

3. У детей группы сравнения вне зависимости от клинической формы заболевания после терапии, рекомендованной GINA (2006, 2009), отсутствуют достоверные отличия между исследуемыми показателями спирографии.

Таблиця 3. Показатели функции внешнего дыхания в основной группе детей в периоде ремиссии в зависимости от формы БА до и после терапии, (M±m) %

Клиническая форма БА	Кол-во больных	Срок исследования	МВЛ	ЖЕЛ	ОФВ <sub>1</sub>	ТТ
Неаллергическая	50	До лечения	74,0±4,5	81,0±3,7	64,0±3,6	72,0±4,2
		После лечения	87,0±4,2*	93,0±4,3*	75,0±3,2*	88,0±4,6*
Смешанная	44	До лечения	76,0±5,3	73,0±4,9	65,0±4,8	84,0±3,9
		После лечения	89,0±3,7*	86,0±3,2*	78,0±3,4*	88,0±3,2
Атопическая	58	До лечения	73,0±3,8	72,0±5,1	64,0±3,9	83,0±4,7
		После лечения	88,0±4,4*	86,0±3,8*	76,0±3,8*	88,0±3,5

Примечание. p<0,05; \* достоверные различия показателей до и после терапии.

Таблиця 4. Показатели функции внешнего дыхания в основной группе детей в периоде ремиссии в зависимости от тяжести течения БА до и после терапии, ( $M \pm m$ ) %

Тяжесть течения БА	Кол-во больных	Срок исследования	МВЛ	ЖЕЛ	ОФВ <sub>1</sub>	ТТ
Легкая	50	До лечения	82,0±4,6	80,0±3,7	72,0±4,6	90,0±3,2
		После лечения	98,0±4,4*	91,0±3,2*	88,0±4,8*	97,0±4,3*
Среднетяжелая	58	До лечения	72,0±4,2	78,0±3,9	65,0±3,4	83,0±4,8
		После лечения	87,0±4,6*	90,0±4,4*	78,0±4,2*	86,0±3,5*
Тяжелая	44	До лечения	63,0±4,8	75,0±4,3	56,0±3,7	74,0±3,9
		После лечения	80,0±4,3*	84,0±3,6*	68,0±3,8*	81,0±4,4*

Примечание.  $p < 0,05$ ; \* достоверные различия показателей до и после терапии.

### Список литературы

1. Балаболкин И. И. Современные проблемы терапии бронхиальной астмы у детей / И. И. Балаболкин // Педиатрия. – 2009. – Т. 87, № 2. – С. 6–11.
2. Бронхиальная астма. Глобальная стратегия. Современный доклад Национального института сердца, легких, крови (США) и ВОЗ // Пульмонология (приложение). – 1996. – № 3. – 165 с.
3. Дранник Г. Н. Клиническая иммунология и аллергология: монография / Г. Н. Дранник. // – М. : Мед. информ. агентство, 2003. – 603 с.
4. Липосомы в комплексном лечении больных с хроническим обструктивным бронхитом / Р. И. Новикова [и др.] // Тер. архив. – 1993. – № 3. – С. 40–43.
5. Лукина О. Ф. Функциональная диагностика бронхиальной обструкции у детей / О. Ф. Лукина // Респираторные заболевания. – 2002. – № 4. – С. 7–9.
6. Минкайлов К. О. Бронхиальная астма и аллергические заболевания / К. О. Минкайлов, Р. М. Абуева. – // М. : Медицина, 2008. – 200 с.
7. Функциональные методы исследования бронхиальной проходимости у детей : метод. рекомендации / Лукина О. Ф., Реутова В. С., Ширяева И. С. [и др.]. – М. : МЗ СССР, 1990. – 25 с.
8. Цой А. Н. Эффективность и небезопасность применения антиастматических лекарственных средств / А. Н. Цой // Тер. архив. – 1998. – Т. 70, № 3. – С. 81–84.
9. Ширяева И. С. Исследование функции внешнего дыхания при бронхиальной астме у детей / И. С. Ширяева, М. Я. Студенина, Т. С. Соколова // Аллергические болезни у детей. – М., 1986. – С. 130–145.
10. Ankerst J. Comparison of the bronchodilating effects of formoterol and albuterol delivered by hydrofluoroalkane pressurized metered-dose inhaler / J. Ankerst, J. Lotvall, S. Cassidy // Treat. Respir. Med. – 2005. – V. 4, № 2. – P. 123–127.

### В.Г. Чернуский

#### ВПЛИВ ТЕРАПІЇ GINA (2006, 2009) ТА РОЗРОБЛЕНОГО ДОДАТКОВОГО ПРОТОКОЛУ ЛІКУВАННЯ НА ПОКАЗНИКИ ФУНКЦІЇ ЗОВНІШНЬОГО ДИХАННЯ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ

На достатньому фактичному матеріалі показано вплив терапії GINA (2006, 2009) і розробленого додаткового протоколу лікування на зміни показників функції зовнішнього дихання у дітей, хворих на бронхіальну астму в періоді ремісії захворювання.

**Ключові слова:** діти, бронхіальна астма, показники функції зовнішнього дихання, додаткова терапія.

*V.G. Chernusky*

**INFLUENCE THE OF GINA-THERAPY (2006, 2009) AND DEVELOPED ADDITIONAL MINUTES OF TREATMENT AT THE PARAMETERS CHARACTERISING THE EXTERNAL RESPIRATION OF CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA**

Influence of the GINA therapy (2006, 2009) and developed additional treatment minutes onto variations of the parameters characterising the change of the external respiration of children with bronchial asthma at the period of remission was demonstrated in a study with sufficient number of participants.

**Key words:** *children, bronchial asthma, parameters characterising external respiration, additional therapy.*

*Поступила 17.05.13*