

ЧИ Є ЕФЕКТИВНИМ ЛІКУВАННЯ ІНГАЛЯЦІЙНИМИ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОЇДАМИ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ У ДІТЕЙ ІЗ НЕЙТРОФІЛЬНИМ ХАРАКТЕРОМ ЗАПАЛЕННЯ БРОНХІВ?

Л.О. Безруков, О.К. Колоскова, Є.П. Ортеменка
Буковинський державний медичний університет

Резюме. Проведено проспективне дослідження когорти з 26 дітей, які страждають на бронхіальну астму з ознаками нейтрофільно-опосередкованого запалення бронхів. Установлено певний клінічний ефект монотерапії інгаляційними кортикостероїдами (зростання відносного ризику досягнення задовільного рівня клінічного контролю – 38,4%, абсолютного ризику – 19,2%, мінімально необхідна кількість хворих для досягнення позитивного результату – 6) і, водночас, значуще покращення показників зовнішнього дихання (зростання відносного ризику нормалізації спірографічних даних – 60,0%, абсолютного ризику – 46,1%, мінімальна кількість хворих – 3). При нейтрофільному варіанті запальних змін у бронхах ризик досягти контрольованості астми виявився наступним: співвідношення шансів (СШ) клінічного контролю – 2,3 (95% ДІ 0,7–7,0), СШ нормалізації спірографічних даних – 7,5 (95% ДІ 1,6–34,8).

Ключові слова: бронхіальна астма, нейтрофільний характер запалення, контроль захворювання, інгаляційні глюкокортикостероїди.

Вступ

Сьогодні основним напрямком лікувальної стратегії бронхіальної астми (БА) вважається протизапальна терапія, метою якої є контроль захворювання, а також запобігання розвитку тяжких, загрозливих життю, загострень і профілактика ускладнень [1,7,11]. Основною групою фармакологічних засобів, що володіють протизапальною дією, вважаються інгаляційні глюкокортикостероїди (ІГКС) [7,9,11]. Однак у досить значної частки пацієнтів навіть тривале застосування протирецидивної терапії є неефективним, що пов'язують з існуванням різних типів запалення дихальних шляхів (ДШ) [9], зокрема із нейтрофільним фенотипом астми, що трапляється у 30–50% пацієнтів [6,9].

Основними протизапальними механізмами дії глюкокортикостероїдів є зменшення пулу еозинофільних гранулоцитів бронхів завдяки прискоренню їх запрограмованої загибелі (апоптозу), зменшення кількості інших клітин запалення (повних та дендритних клітин, альвеолярних макрофагів, Т-лімфоцитів) і пригнічення продукції ними прозапальних цитокинів [4]. Проте неефективність базисної терапії БА глюкокортикостероїдами пов'язують з їх здатністю подовжувати життєздатність нейтрофільних лейкоцитів у респіраторному тракті [6,10], що зумовлює недоцільність їх використання за нейтрофільного типу запалення ДШ [6,9,10].

Водночас глюкокортикоїди виразно впливають і на такі патофізіологічні ланки БА, як гіперсприйнятливості бронхів [2,6,11] та їх ремоделювання [2,8]. Так, ІГКС мають властивість зменшувати судинну проникність, секреторну здатність бронхіальних залоз, викид прозапальних цитокинів і медіаторів епітеліальними клітинами, відкладання колагену, що призводить до потовщення підклітинної мембрани, а також здатні пригнічувати ангиогенез [2,4,8,11] та, водночас, безпосередньо впливати на секреторну та скоротливу здатність гладеньких м'язів бронхів, що опосередковує здатність гормонів відновлювати вентиляційну здатність легень [11,12]. Зазначені властивості глюкокортикоїдів разом із їх здатністю збільшувати експресію бета2-адренорецепторів та підвищувати їх чутливість до бета-агоністів [4] зумовлюють доцільність гормонотерапії БА незалежно від характеру запалення ДШ.

Мета дослідження: оцінити ефективність базисної протизапальної монотерапії інгаляційними глюкокортикоїдами бронхіальної астми у дітей шкільного віку з нейтрофільним типом запалення дихальних шляхів.

Матеріал і методи дослідження

На базі пульмонологічного відділення ОДКЛ №1 м. Чернівці обстежено 26 дітей шкільного віку, хворих на перси-

Таблиця 1

Порівняльна оцінка контролю бронхіальної астми під впливом монотерапії інгаляційними глюкокортикостероїдами у дітей із нейтрофільним типом запалення бронхів

Показники контролю бронхіальної астми		Термін визначення показників контролю		P
		на початку лікування	наприкінці лікування	
Клінічні симптоми захворювання	Симптоми захворювання денні (епізод/тиждень)	3,4±0,15	2,7±0,20	<0,02
	Симптоми захворювання нічні (епізод/тиждень)	1,7±0,22	1,4±0,18	>0,05
	β2-агоністи за потреби (епізод/тиждень)	1,4±0,25	1,5±0,90	>0,05
	Фізична активність – обмеженість (епізод/місяць)	2,1±0,27	1,7±0,21	>0,05
	Частота госпіталізацій (епізод/рік)	1,7±0,21	1,0±0,15	<0,02
	Частота загострень (епізод/рік)	3,0±0,24	2,2±0,26	<0,01
	Позаплановий візит до алерголога (епізод/рік)	1,4±0,19	0,4±0,15	<0,01
	Сума балів (1)	14,7±1,04	10,9±0,93	<0,02
Показники спірографії	ФОВ ₁ (% від норми)	1,6±0,28	0,9±0,30	>0,05
	ПОШвид. (% від норми)	3,2±0,21	1,7±0,35	<0,01
	Сума балів (2)	4,8±0,39	2,5±0,62	<0,01
Загальна кількість балів		19,5±1,26	14,6±1,81	<0,05

Таблиця 2

Показники ризику контролю бронхіальної астми при монотерапії інгаляційними глюкокортикостероїдами у дітей з нейтрофільним варіантом запалення ДШ

Показник	АР, %	СШ (95% ДІ)
Сума балів (1) < 12	20,0	2,3 (0,7–7,0)
Сума балів (2) < 4	41,0	7,5 (1,6–34,8)

стючу БА, у яких за результатами цитологічного дослідження індукованого серійними інгаляціями гіпертонічних (3%; 4%; 5%) розчинів натрію хлориду мокротиння (I.D. Pavord, M.M. Pizzichini, 1996 р.) верифіковано неозинофільний (нейтрофільний) тип запальної відповіді ДШ [6,9]. Зазначений характер бронхіального запалення визначався за наявності в індукованому мокротинні 2% та менше еозинофільних гранулоцитів [6].

У пацієнтів вивчали клінічну ефективність базисної протизапальної монотерапії ІГКС, що тривала упродовж року та призначалася відповідно до ступеня тяжкості БА [1,7]. Бальна оцінка контролю БА здійснювалася за допомогою анкети на початку і наприкінці призначеного курсу протизапальної базисної терапії. До опитувального листа увійшли відображені в балах клінічні ознаки БА, які оцінювали пацієнти та їхні батьки, а також шкала інструментальних досліджень [3,5], яку заповнював лікуючий лікар за даними спірографічного обстеження хворих. Ефективність лікування оцінювалася за кількома критеріями: загальною кількістю балів, що вираховувалася при додаванні балів самооцінки хворими та їхніми батьками клінічного стану (сума балів 1) та результатів спірографічного обстеження (сума балів 2). Констеляція балів свідчила про рівень контролю БА (чим гірший контроль, тим вища сума балів), а також про ефективність терапії (чим ефективніше лікування, тим нижча кількість балів після проведеної терапії). Спірографічне дослідження до та після лікування було проведене у 13 школярів.

Отримані дані аналізувалися методами біостатистики та клінічної епідеміології з визначенням абсолютного ризику (АР), співвідношення шансів (СШ) із обчисленням 95% довірчого інтервалу (95%ДІ), а також зростання абсолютного (ЗАР) та відносного (ЗВР) ризику досягнення ефективного контролю БА. Ефективним вважали такий контроль, завдяки якому досягалось зростання частки хворих із загальною кількістю балів менше 12, із урахуванням мінімальної кількості хворих (МКХ), котрих слід пролікувати для отримання хоча б одного позитивного результату.

Результати дослідження та їх обговорення

У табл. 1 наведені показники контролю БА на початку і наприкінці курсу ІГКС у дітей із нейтрофільним типом запалення бронхіального дерева.

Аналіз наведених даних свідчить про певний позитивний ефект тривалої терапії неозинофільної БА за допомогою ІГКС, проте в даних пацієнтів зберігалися денні та непоодинокі нічні симптоми захворювання, що обмежувало їх фізичну активність, спричиняло часті загострення та додаткове застосування бронходилататорів.

Про недостатній терапевтичний вплив ІГКС на нейтрофільну БА свідчило незначне зростання кількості хворих із задовільним рівнем контролю. Так, частка пацієнтів із умовно задовільним рівнем клінічного контролю захворювання (сума балів (1) <12) становила: до призначення курсу лікування ІГКС 30,8% випадків, а після проведеного лікування – 50% спостережень (рТМФ>0,05). Зазначене персистування клінічних проявів захворювання свідчило про недостатній рівень контролю неозинофільної БА шляхом застосування монотерапії ІГКС і ставило під сумнів доцільність такого лікування при нейтрофільному варіанті запалення бронхів.

Недостатній ефект протизапальної монотерапії ІГКС підкреслювало і те, що ЗВР задовільного рівня клінічного контролю (сума балів (1) <12) становило 38,4%, ЗАР – 19,2%, а МКХ сягала 6 хворих.

Водночас серед хворих на неозинофільну БА відмічено значне покращення спірографічних показників унаслідок проведеного лікування. Так, частка хворих із близькими до нормальних показниками спірографії (сума балів (2) <4) становила: до призначення ІГКС 30,8%, а після протизапального терапевтичного курсу – 76,9% (рТМФ<0,01). При цьому ЗВР відновлення бронхіальної прохідності майже до норми становило 60%, ЗАР – 46,1%, а МКХ – 3 пацієнти.

Отже, враховуючи значне покращення вентиляційної функції легень у хворих із нейтрофільним типом запалення ДШ під впливом призначення базисної протирецидивної терапії ІГКС, при тяжкій, асоційованій зі зниженою функцією легень, неозинофільній БА застосування ІГКС є обґрунтованим.

У табл. 2 наведені показники ризику досягнення контролю БА за допомогою монотерапії ІГКС при нейтрофільному типі запалення ДШ.

Отримані дані підтверджували певний клінічний ефект монотерапії ІГКС та, водночас, свідчили про високу вірогідність покращення вентиляційної функції легень при нейтрофільному варіанті бронхів завдяки такій терапії. Можна припустити, що позитивний вплив ІГКС у таких хворих пояснюється їх впливом на механізми запалення бронхів та гіперреактивність, що напряму не зумовлені нейтрофільними гранулоцитами. Виходячи з цього, додавання до комплексної контролюючої терапії поряд із ІГКС препаратів, які зменшують запальний ефект даних лейкоцитів (теофілін, кромони тощо), вірогідно, покращуватиме результати лікування.

ЛІТЕРАТУРА

1. Збірник наказів МОЗ України / [підгот. Чернівець, обл. осередком Асоціації педіатрів України]. — № 2. — Чернівці: ПП Валь Л.О., 2006. — 391 с.
2. Anti-inflammatory effects of high-dose inhaled fluticasone versus oral prednisone in asthma exacerbations / J. Belda, G. Margarita, C. Martinez, J. Bellido-Casado // Eur. Respir. J. — 2007. — Vol. 30. — P. 1143–1149.
3. Attaining optimal asthma control: a practice parameter / J. T. Li, J. Oppenheimer, I. L. Bernstein, R. A. Nicklas // J. Allergy Clin. Immunol. — 2005. — Vol. 116, № 5. — P. 3–11.
4. Barnes P. J. How do corticosteroids work in asthma? / P. J. Barnes, I. M. Adcock // Ann. Intern. Med. — 2003. — Vol. 139. — P. 359–370.
5. Boulet L-P. How should we quantify asthma control?: a proposal / L-P. Boulet, V. Boulet, J. Milot // Chest. — 2002. — Vol. 122. — P. 2217–2223.
6. Effects of steroid therapy on inflammatory cell subtypes in asthma / D. C. Cowan, J. O. Cowan, R. Palmay [et al.] // Thorax. — 2010. — Vol. 65. — P. 384–390.
7. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary / E. D. Bateman, S. S. Hurd, P. J. Barnes [et al.] // Eur. Respir. J. — 2008. — Vol. 31. — P. 143–178.
8. Knox A. Blanching the airways: steroid effects in asthma / A. Knox, K. Deacon, R. Clifford // Thorax. — 2007. — Vol. 62. — P. 283–285.

9. Pathological features and inhaled corticosteroid response of eosinophilic and non-eosinophilic asthma / M. A. Berry, A. Morgan, D. E. Shaw [et al.] // *Thorax*. — 2007. — Vol. 62. — P. 1043–1049.
10. Prosurvival activity for airway neutrophils in severe asthma / M. Uddin, G. Nong, J. Ward [et al.] // *Thorax*. — 2010. — Vol. 65. — P. 684–689.
11. Relevance of pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled corticosteroids to asthma / H. Derendorf, R. Nave, A. Drollmann [et al.] // *Eur. Respir. J.* — 2006. — Vol. 28. — P. 1042–1050.
12. Sterk P. J. The secret life of steroids in asthma / P. J. Sterk, C. Y. Yick, A. M. Slats // *Eur. Respir. J.* — 2008. — Vol. 32. — P. 1135–1137.

ЭФФЕКТИВНО ЛИ ЛЕЧЕНИЕ ИНГАЛЯЦИОННЫМИ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДАМИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ С НЕЙТРОФИЛЬНЫМ ХАРАКТЕРОМ ВОСПАЛЕНИЯ БРОНХОВ?

Л.А. Безруков, Е.К. Колоскова, Е.П. Ортеменка

Резюме. Проведено проспективное исследование когорты из 26 детей, которые страдают бронхиальной астмой с признаками нейтрофил-опосредованного воспаления бронхов. Установлен определенный клинический эффект монотерапии ингаляционными кортикостероидами (возрастание относительного риска достижения удовлетворительного уровня клинического контроля — 38,4%, абсолютного риска — 19,2%, минимально необходимое количество больных для достижения положительного результата — 6) и, одновременно, значительное улучшение показателей внешнего дыхания (возрастание относительного риска нормализации спирографических данных — 60,0%, абсолютного риска — 46,1%, минимальное количество больных — 3). При нейтрофильном варианте воспалительных изменений в бронхах риск достигнуть контролируемости астмы оказался следующим: соотношение шансов (СШ) клинического контроля — 2,3 (95% ДИ 0,7–7,0), СШ нормализации спирографических показателей — 7,5 (95% ДИ 1,6–34,8).

Ключевые слова: бронхиальная астма, нейтрофильный характер воспаления, контроль заболевания, ингаляционные глюкокортикоиды.

IS EFFECTIVE THE TREATMENT BY INHALATION GLUCOCORTICOIDS OF BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN UNDER THE NEUTROPHILIC TYPE OF INFLAMMATION OF AIRWAYS ?

L.O. Bezrukov, O.K. Koloskova, Ye.P. Ortemenka

Summary. There has been done the prospective investigation of cohort of 26 children that suffered from bronchial asthma with signs of neutrophil-mediated inflammation of bronchi. The definite clinical effect of monotherapy by inhalation corticosteroids has been determined (increase of relative risk of achievement of satisfactory level of clinical control — 38,4%, attributive risk — 19,2%, minimally required quantity of patients for the achievement of positive result — 6), and, of the same time, significant improvement of external respiration indices (increase of relative risk of normalization of spirometrical data — 60,0%, attributive risk — 46,1%, minimal quantity of patients — 3). Under the neutrophilic variant of inflammatory changes in airways there has been identified the following risk to achieve bronchial asthma control: odd ratio (OR) of clinical control — 2,3 (95% CI 0,7–7,0), OR of normalization of spirometrical indices — 7,5 (95% CI 1,6–34,8).

Key words: bronchial asthma, neutrophilic type of inflammation, asthma control, inhalation glucocorticosteroids.

НОВОСТИ

От избыточного веса у детей лучше избавляться до 10-летнего возраста

Лишний вес ребенка может обернуться проблемами со здоровьем в будущем. Не стоит ждать, когда малыш достигнет подросткового возраста, надо бороться с ожирением до 10 лет, так в этот период это сделать значительно легче, утверждают шведские исследователи из Каролинского университета.

Ученые изучили эффективность программ, направленных против детского ожирения, в зависимости от возраста детей, пытающихся похудеть. Анализ показал,

что наиболее эффективно борьба с лишним весом происходит у детей младшего возраста. Подросткам терять вес было значительно сложнее.

Специалисты утверждают, что, приучив ребенка к здоровому питанию и физической активности, можно избежать проблемы ожирения. Вместе с тем, родителям не стоит игнорировать рекомендацию педиатров обратить внимание на лишний вес у ребенка, если такая проблема уже имеется.

Источник: <http://medexpert.org.ua>