

УДК 616.2-002:616.15

Л.О.Безруков, О.К.Колоскова, Є.П.Ортеменка

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ БАЗИСНОЇ ТЕРАПІЇ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ У ШКОЛЯРІВ ЗА РІЗНИХ ТИПІВ ЗАПАЛЕННЯ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВКафедра педіатрії та дитячих інфекційних хвороб (зав. – проф. Л.О.Безруков)
Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці

Резюме. На підставі комплексного обстеження 105 пацієнтів шкільного віку, які страждають на бронхіальну астму, показано, що монотерапія інгаляційними глюкокортикостероїдами (ГКС) є ефективнішою в дітей із еозинофільним типом запалення дихальних шляхів (АР=66 %; СШ=25,6 при 95% ДІ =7,7-84,4). Комбінація ГКС із препаратами метилксантинів пролонгованої дії підвищує ступінь контрольованості нееозинофільного типу захворювання (АР=55 %; СШ=12,4 при 95 % ДІ=1,8-83,8), а найкращий клінічний контроль даного фенотипу бронхіальної астми досягається при застосу-

ванні інгаляційних препаратів кромоглікату натрію (АР=69 %; СШ= 33,0 при 95 % ДІ=2,9-374,3). Включення до базисної протирецидивної терапії блокатора гістамінових рецепторів нового покоління – дезлоратадину – виявилось високоефективним як при алергічній (АР=39,0 %, СШ=5,2 при 95 % ДІ=1,2-21,6), так і при неалергічній (АР=47,0 %; СШ=7,9 при 95 % ДІ=1,1-9,6) бронхіальній астмі.

Ключові слова: бронхіальна астма, діти, типи запалення, протизапальна терапія, ефективність лікування.

Вступ. Наразі основним напрямком лікувальної стратегії бронхіальної астми (БА) вважається протизапальна терапія, метою якої є контроль захворювання, а також запобігання розвитку тяжких, загрозливих життю загострень та профілактика ускладнень [1, 2, 6]. Основною групою фармакологічних засобів, що володіють протизапальною дією, вважаються інгаляційні глюкокортикостероїди та препарати кромоліну натрію [2, 11]. Однак у досить значної частки пацієнтів навіть тривале застосування протирецидивної терапії виявляється неефективним, що, пов'язують із існуванням різних типів запалення дихальних шляхів (ДШ) [5], зокрема, із нейтрофільним фенотипом астми, що трапляється у 30-50% пацієнтів [3, 10]. Це спонукало до вивчення ефективності та механізмів дії відомих лікарям препаратів різних фармакологічних груп, зокрема пролонгованих метилксантинів і блокаторів H_1 -гістамінових рецепторів [6, 8]. Так, метилксантини тривалої дії володіють не тільки бронходилатуючим, але й протизапальним ефектом як при еозинофільному, так і нейтрофільному типах запалення дихальних шляхів [2, 6], а вихід на фармацевтичний ринок нових поколінь антигістамінових препаратів, що володіють імуномоделюючою та протизапальною дією, розширив спектр показів та довів доцільність їх застосування в лікуванні бронхіальної астми [9].

Мета дослідження. Оцінити ефективність базисної протизапальної терапії бронхіальної астми в дітей шкільного віку за еозинофільного та нейтрофільного типів запалення дихальних шляхів для оптимізації індивідуалізованого диференційованого лікування захворювання.

Матеріал і методи. На базі пульмонологічного відділення ОДКЛ № 1 м. Чернівці обстежено 105 дітей шкільного віку, хворих на бронхіальну астму.

Усім хворим у післянападному періоді БА проводився цитологічний аналіз мокротиння, отриманого методом індукції з використанням серійного розведення натрію хлориду за методом Pavord I.D. et al. [10].

На підставі результатів дослідження мокротиння сформовано дві клінічні групи спостереження. Першу групу (I) склали 63 дитини (60,0 %) із еозинофільним типом запалення ДШ, який асоціює із алергічним (еозинофільним) типом БА [3, 5]. До другої (II) групи порівняння увійшло 42 (40,0 %) пацієнти з нееозинофільним (нейтрофільним) типом запалення бронхів, який асоціює з неалергічним (нееозинофільним, нейтрофільним) типом БА [5, 10, 12].

За основними клінічними ознаками групи порівняння зіставимі. Так, у I групі було 43 хлопчики (68,3±5,9 %) та 20 дівчаток (31,7±5,9 %), а середній вік хворих становив 12,1±0,4 року. У II групі порівняння хлопчиків було 25 (59,5±7,6 %, $P>0,05$) та 17 дівчаток (40,5±7,6 %, $P>0,05$), середній вік пацієнтів дорівнював 11,1±0,5 років ($P>0,05$). У сільській місцевості проживали: у I групі 40 дітей (63,5±6,1 %), та у II групі – 32 хворих (76,2±6,6 %, $P>0,05$).

У I групі легкий перебіг БА реєструвався в 19 хворих (30,2±5,8 %), середньотяжкий – у 22 дітей (34,9±6,0 %), а тяжка астма – у 22 пацієнтів (34,8±6,0 %). У представників II групи порівняння відповідна тяжкість перебігу БА реєструвалась у 10 (23,8±6,6 %, $P>0,05$), 27 (64,3±7,4 %, $P<0,01$) та 5 (11,9±5,0 %, $P<0,01$) хворих відповідно.

Нами оцінена клінічна ефективність наступних варіантів базисної протирецидивної терапії, що тривала щонайменше три місяці: монотерапія інгаляційними глюкокортикостероїдами чи інгаляційними кромонами (К), а також базисне лікування ГКС у комбінації з пролонгованими теофілінами (ПТ) або з блокаторами H_1 -гістамінових рецепторів (БГР) нового покоління. Базисна протизапальна терапія призначалася відповідно ступеня тяжкості бронхіальної астми [1, 2], а препарати з групи метилксантинів та нової генерації блокаторів H_1 рецепторів – у середніх терапевтичних дозах.

Ефективність контролю над перебігом БА оцінювали шляхом анкетування та бальної оцінки [4] симптомів до та після призначеного курсу комбінованої протизапальної терапії. При цьому

вважали, що зниження суми балів у процесі лікування свідчило про ефективність останнього, а підвищення, навпаки, – про погіршення контролю захворювання [4, 7].

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 досягалося зростання частки хворих із загальною кількістю балів менше ніж 12, із урахуванням мінімальної кількості хворих (МКХ), котрих слід пролікувати для отримання хоча б одного позитивного результату.

Результати дослідження та їх обговорення.

Слід зазначити, що вихідний рівень клінічного контролю БА до призначення наведених вище варіантів базисного лікування в осіб груп порівняння вірогідно не відрізнявся.

У таблиці 1 наведені показники ефективності базисного протирецидивного лікування БА із застосуванням різних груп препаратів у дітей груп порівняння.

Аналіз отриманих даних показав, що при еозинофільній бронхіальній астмі найкращий позитивний ефект отримано при тривалій терапії інгаляційними глюкокортикостероїдами, водночас, при нейтрофільному типі запалення дихальних шляхів такий варіант лікувальної тактики найменше впливав на контроль захворювання. Варто відзначити, що у хворих, яким було призначено комбіновану протизапальну терапію, визначався переважно середньотяжкий і тяжкий перебіг бронхіальної астми, що, мабуть, зумовило дещо нижчу ефективність проведеної терапії в дітей I клінічної групи відносно монотерапії

ІГКС. Проте комбінація ІГКС із пролонгованим теофілінами значно підвищувала ефективність протирецидивної терапії неалергічної бронхіальної астми. Водночас при неоеозинофільному типі запальної відповіді бронхіального дерева найкращий терапевтичний ефект досягнуто при застосуванні інгаляційних кромолінів натрію як базисних профілактичних препаратів. Варто відзначити, що комбінована з пероральними антигістамінами (дезлоратадином) протизапальна терапія виявилася доволі ефективною як при алергічній, так і неалергічній бронхіальній астмі.

У таблиці 2 наведені показники ризику досягнення контролю БА за різних варіантів протизапального базисного лікування в дітей груп порівняння.

Отримані результати свідчать про те, що препаратами вибору при лікуванні бронхіальної астми з еозинофільним типом запалення дихальних шляхів слід визнати інгаляційні глюкокортикостероїди, основним механізмом дії котрих є зменшення пулу еозинофільних гранулоцитів у бронхах завдяки прискорення їх запрограмованого апоптозу [2, 12]. Водночас у пацієнтів із нейтрофільним типом запалення бронхіального дерева кращу ефективність протирецидивної терапії зареєстровано при застосуванні інгаляційних кромонів, що володіють мембраностабілізуючою дією та здатні зменшувати проникливість судинної стінки, пригнічуючи, таким чином, процеси, що призводять до формування запалення та деструкції епітеліального шару респіраторного тракту [2, 11, 12].

Слід зазначити, попри те, що глюкокортикостероїди здатні продовжувати життєвий цикл нейтрофільних лейкоцитів у бронхах, підтримуючи, таким чином, запальний процес [10], комбінація ІГКС із пролонгованими теофілінами виявилася досить ефективною при неалергічній бронхі-

Таблиця 1

Показники ефективності різних варіантів протирецидивного лікування бронхіальної астми в осіб груп порівняння

Варіант базисної терапії	Клінічні групи, кількість хворих	Сума балів < 12				
		частка пацієнтів, %		показники ефективності терапії		
		до лікування	після лікування	ЗВР, %	ЗАР, %	МКХ, (абс.)
ІГКС	I n=41	22,0	87,8	75,0	65,9	2
	II n=23	26,1	47,8	45,4	21,7	5
ІК	I n=10	60,0	80,0	25,0	20,0	5
	II n=12	25,0	91,7	72,0	66,7	2
ІГКС + ПТ	I n=11	36,4	54,5	33,2	18,1	6
	II n=13	30,8	84,6	63,8	53,8	2
ІГКС + БГР	I n=19	42,1	79,0	46,7	36,9	3
	II n=11	18,2	63,6	71,2	45,4	3

Примітка. ІГКС – інгаляційні глюкокортикостероїди; ІК – інгаляційні кромони; ПТ – пролонговані теофіліни; БГР – блокатори гістамінових рецепторів

Таблиця 2

Показники ризику досягнення контролю бронхіальної астми при різних варіантах протирецидивної терапії в осіб груп порівняння

Варіант базисної терапії	Клінічні групи	Сума балів <12	
		АР, %	СШ (95% ДІ)
ІГКС	I	66,0	25,6 (7,7-84,4)
	II	23,0	2,6 (0,8-3,5)
ІК	I	40,0	6,0 (0,5-67,7)
	II	69,0	33,0 (2,9-374,3)
ІГКС +ПТТ	I	22,0	2,4 (0,4-13,0)
	II	55,0	12,4 (1,8-83,8)
ІГКС +БГР	I	39,0	5,2 (1,2-21,6)
	II	47,0	7,9 (1,1-9,6)

Примітка. ІГКС – інгаляційні глюкокортикостероїди; ІК – інгаляційні кромони; ПТТ – пролонговані теофіліни; БГР – блокатори гістамінових рецепторів

льній астмі. Можливо, метилксантини тривалої дії не тільки володіють протизапальною дією, механізм якої полягає в пригніченні функціональної здатності Т-лімфоцитів, макрофагів, нейтрофільних лейкоцитів, але й потенціюють протизапальні властивості глюкокортикостероїдів [2, 6].

Встановлено, що поєднання ІГКС з пероральними препаратами блокаторів гістамінових рецепторів нового покоління (дезлоратадином), покращують показники контрольованості бронхіальної астми, незалежно від типу запалення дихальних шляхів.

Висновки

1. Базисна протирецидивна терапія бронхіальної астми інгаляційними глюкокортикостероїдами виявилася ефективнішою в дітей із еозинофільним типом запалення дихальних шляхів, порівняно з пацієнтами, хворими на неалергічну астму (АР=66 %, при СШ=25,6 (95 %ДІ 7,7-84,4)).

2. Найкращий рівень клінічного контролю неалергічної бронхіальної астми досягнуто при застосуванні інгаляційних препаратів кромоглікату натрію (АР=69 %, СШ= 33,0 (95 %ДІ 2,9-374,3)) та комбінації інгаляційних глюкокортикостероїдів із препаратами пролонгованих метилксантинів (АР=55 %, СШ=12,4 (95 %ДІ 1,8-83,8)).

3. Включення до базисної протирецидивної терапії блокаторів гістамінових рецепторів нового покоління показало позитивні результати такої комбінації відносно ефективності контролю бронхіальної астми, причому терапія виявилася вірогідно ефективною як за алергічної (АР=39,0 %, СШ=5,2 (95 %ДІ 1,2-21,6)), так і неалергічної (АР=47,0 %, СШ=7,9 (95 %ДІ 1,1-9,6)) бронхіальної астми.

Перспективи подальших досліджень. Для покращання результатів лікування бронхіальної астми в дітей дослідити ефективність базисної протирецидивної терапії в поєднанні з β_2 -агоністами тривалої дії при еозинофільному та нейтрофільному типах запалення дихальних шляхів.

Література

1. Збірник № 2 наказів МОЗ України / [підготов. Чернівець. обл. осередком Асоціації педіатрів України]. – Чернівці: ПП Валь Л.О., 2006. – 391 с.
2. 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.
3. Bel E.H. Clinical phenotypes of asthma / Bel E.H. // Curr. Opin. Pulm. Med. – 2004. – Vol. 10. – P. 44-50.
4. 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.
5. Green R.H. The reclassification of asthma based on subphenotypes / R.H.Green, C.E.Brightling, P.Bradding // Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol. – 2007. – Vol. 7, № 1. – P. 43-50.
6. Hansen T.T. Theophyllin: mechanism of action and use in asthma and chronic obstructive pulmonary disease / T.T.Hansen, R.C.Tennant, A.J.Tan [et al.] // Drugs of Today. – 2004. – Vol. 4, № 1. – P. 55-69.
7. Attaining optimal asthma control: a practice parameter / J.T.Li, J.Oppenheim, I.L.Bernstein [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2005. – Vol. 116, № 5. – P. S3-S11.
8. Mincarini M. Antihistamines in the treatment of bronchial asthma. Present knowledge and future perspectives / M.Mincarini, M.Pasquali, C.Cosentino // Pulm. Pharmacol. Ther. – 2001. – Vol. 14, № 4. – P. 267-276.
9. Nelson H. Prospects for antihistamines in the treatment of asthma / H.Nelson // J. Allergy Clin. Immunol. – 2003. – Vol. 112, № 4. – P. S96-S100.
10. Pavord I.D. Non-eosinophilic asthma and the innate immune response / I.D. Pavord // Thorax. – 2007. – Vol. 62. – P. 193-194.

11. Inhaled disodium cromoglycate (DSCG) as maintenance therapy in children with asthma: a systematic review / M.J.Tasche, J.H.Uijen, R.Bernsen [et al.] // *Thorax*. – 2000. – Vol. 55. – P. 913-920.
12. Airway inflammation and cellular stress in noneosinophilic atopic asthma / M.Tsoumakidou, E.Papadopoulou, N.Tzanakis [et al.] // *Chest*. – 2006. – Vol. 129, № 5. – P. 1194-1202.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ШКОЛЬНИКОВ ПРИ РАЗНЫХ ТИПАХ ВОСПАЛЕНИЯ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

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

Резюме. В результате комплексного обследования 105 пациентов школьного возраста, страдающих бронхиальной астмой, показано, что монотерапия ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС) является эффективнее у детей с эозинофильным типом воспаления дыхательных путей (АР=66 %, при СШ=25,6 (95 % ДИ =7,7-84,4). Комбинация ИГКС с препаратами метилксантинов пролонгированного действия повышает степень контролируемости неэозинофильного типа заболевания (АР=55 %, СШ=12,4 (95 % ДИ=1,8-83,8), а наилучший клинический контроль данного фенотипа бронхиальной астмы достигается при использовании ингаляционных препаратов кромогликата натрия (АР=69 %, СШ=33,0 (95 % ДИ=2,9-374,3). Присоединение к базисной противорецидивной терапии блокатора гистаминовых рецепторов нового поколения – дезлоратадина – оказалось высокоэффективным как при аллергической (АР=39,0 %, СШ=5,2 (95 % ДИ=1,2-21,6), так и неаллергической (АР=47,0 %, СШ=7,9 (95 % ДИ=1,1-9,6) бронхиальной астме.

Ключевые слова: бронхиальная астма, дети, типы воспаления, противовоспалительная терапия, эффективность лечения.

EVALUATION OF THE EFFICACY OF BASIC THERAPY OF BRONCHIAL ASTHMA IN SCHOOL AGE CHILDREN IN CASE OF DIFFERENT TYPES OF AIRWAYS' INFLAMMATION

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

Abstract. As a result of a complex examination of 105 school age patients, suffering from bronchial asthma, it has been demonstrated that monotherapy by inhaled glucocorticosteroids (IGKS) is more effective in children with the eosinophilic type of inflammation of the airways (AR=66 %; OR=25,6 with 95 % CI=7,7-84,4). A combination of IGKS with prolonged methylxanthines raises the degree of controllability of the noneosinophilic type of the disease (AR=55 %; OR=12,4 with 95 % CI=1,8-83,8), but the best clinical control of this particular phenotype of bronchial asthma is achieved while using the inhalation preparations of sodium cromoglycate (AR=69 %; OR= 33,0 with 95 % CI=2,9-374,3). The inclusion of the new generation blockers of the histamine receptors – dezloratadin - to the basic anti-relapsing therapy turned out to be highly effective both in allergic (AR=39,0 %; OR=5,2 with 95 % CI=1,2-21,6) and non-allergic (AR=47,0 %; OR=7,9 with 95 % CI=1,1-9,6) bronchial asthma.

Key words: bronchial asthma, children, type of inflammation, anti-inflammatory therapy, treatment efficacy.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. Т.В.Сорокман

Buk. Med. Herald. – 2008. – Vol. 12, № 4. – P.60-63

Надійшла до редакції 14.10.2008 року