

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ, ЗНАЧЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ФУНКЦИИ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОБНОЙ ТЕРАПИИ ФЛУТИКАЗОНА ПРОПИОНАТОМ У ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА С ФЕНОТИПОМ ЭПИЗОДИЧЕСКИХ СВИСТЯЩИХ ХРИПОВ

Малюжинская Н. В.¹, Вальмер Д. Н.¹, Блинкова Е. Ю.¹, Полякова О. В.¹,
Шемякина И. Л.², Петрова И. В.¹

¹ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет», Волгоград, Россия (400131, Россия, г. Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1)

²НУЗ «Поликлиника № 1 ОАО РЖД», Волгоград

Проведено исследование клинических особенностей и показателей функции внешнего дыхания у детей дошкольного возраста с episodic wheeze (эпизодическими свистящими хрипами), изучена эффективность пробной терапии флутиказона пропионатом при данном фенотипе. Критериями эффективности терапии являлись: улучшение состояния ребенка (на основании изменения балльной оценки клинических симптомов), увеличение числа дней без симптомов, снижение потребности в бронхолитиках (среднее количество доз в день), уменьшение числа госпитализаций детей, потребовавших назначения системных кортикостероидов, улучшение показателей сопротивления дыхательных путей ($RINT_{exp}$ и $\Delta RINT_{exp}$), снижение бронхиальной гиперреактивности. В результате исследования установлено, что фенотип episodic wheeze является неоднородным, при положительной пробе с бронхолитиком назначение ИГКС является эффективным, а при отрицательной – не удается зафиксировать статистически значимой динамики изучаемых показателей.

Ключевые слова: фенотипы свистящих хрипов у детей, бронхиальная астма, ингаляционные кортикостероиды, флутиказона пропионат.

CLINICAL FEATURES, VALUE LUNG FUNCTION AND EFFICIENCY OF TRIAL THERAPY FLUTICASONE PROPIONATE IN PRESCHOOL CHILDREN WITH A PHENOTYPE OF EPISODIC WHEEZING

Malyuzhinskaya N. V.¹, Valmer D. N.¹, Blinkova E. Y.¹, Polyakova O. V.¹, Shemyakina I. L.²,
Petrova I. V.¹

¹Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia (400131, Russian Federation, Volgograd, Pavshikh Bortsov Sq., 1)

²"Polyclinic № 1 ОАО RZD", Volgograd

Examination of clinical features and lung function in preschool children with episodic wheeze (episodic wheezing) was conducted, the effectiveness of the trial therapy of fluticasone propionate at this phenotype was studied. The criteria for efficiency of therapy were: improvement of the child (based on changes in scoring of clinical symptoms), the increase in the number of days without symptoms, reducing the need for bronchodilators (average number of doses per day), reducing the number of hospitalizations of children, demanding appointment of systemic corticosteroids, improvements in airway resistance ways ($RINT_{exp}$ and $\Delta RINT_{exp}$), reduced bronchial hyperresponsiveness. The study determined that phenotype of episodic wheeze is heterogeneous, patients with positive tests with bronchodilator administration of inhaled corticosteroids is effective, but with a negative test - accurate dynamics of indices can not commit.

Key words: wheezing phenotypes in children, bronchial asthma, inhaled corticosteroids, fluticasone propionate.

Введение. Синдром свистящего дыхания у детей (wheezing-синдром в иностранной литературе) является неоднородным, причинами его возникновения могут быть различные заболевания: хронический риносинусит, гастроэзофагеальный рефлюкс, муковисцидоз, бронхолегочная дисплазия, туберкулез, пороки развития дыхательных путей, аспирация инородного тела, синдромом первичной цилиарной дискенизии, врожденные пороки сердца. Однако чаще всего свистящие хрипы появляются в результате обструкции на фоне вирусных

инфекций или при бронхиальной астме (БА) [2, 3, 4]. Проведение многочисленных когортных исследований с целью изучения wheezing-синдрома позволило выделить различные его фенотипы. Существует большое количество классификаций wheezing-фенотипов, однако группой экспертов ERS (Европейского респираторного сообщества) наиболее удобной для клинической практики и оценки эффективности различных терапевтических схем была признана классификация в зависимости от триггерного фактора: мультифакторные хрипы, причиной появления которых являются различные другие триггеры: аллергены, табачный дым, смех, плач, холодный воздух, респираторные инфекции [8], и эпизодические хрипы, характеризующиеся периодическим появлением на фоне респираторных инфекций. Чаще наблюдаются у детей дошкольного возраста [6, 7]. Частота возникновения этих хрипов уменьшается с возрастом, к 6 годам они обычно проходят.

Вопрос о необходимости и длительности применения ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) у детей с wheezing-синдромом остается до настоящего времени открытым.

ИГКС, согласно рекомендациям GINA, очень часто назначаются детям в качестве пробной терапии для дифференциальной диагностики БА. Выраженное клиническое улучшение на фоне терапии бронхолитиками короткого действия и ИГКС и ухудшение после её прекращения говорят в пользу этого диагноза [4].

Систематический обзор рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований показал значительный положительный эффект ИГКС у детей с мультифакторными хрипами. В то же время эффективность ИГКС при эпизодических 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. Их применение во время обострений снижает на 50 % потребность в пероральном приеме стероидов, но не влияет на длительность госпитализации. Поддерживающая терапия беклометазоном в дозе 400 мкг в сутки не уменьшает количество и тяжесть эпизодов свистящего дыхания при эпизодических (вирусных) хрипах [5].

В настоящее время существует новый метод измерения сопротивления дыхательных путей методом кратковременного прерывания потока воздуха (RINT), который может применяться у детей дошкольного возраста и по своей специфичности и надежности не уступает стандартной классической спирометрии. Применение пробы с бронхолитиком позволяет проводить раннюю диагностику БА [1]. Таким образом, появилась возможность оценить эффективность и целесообразность пробной терапии ИГКС, широко используемой в настоящее время с диагностической целью.

Цель исследования: изучить клинические особенности и показатели функции внешнего дыхания у детей дошкольного возраста с эпизодическими свистящими хрипами, оценить эффективность и целесообразность назначения пробной терапии флутиказона пропионатом при данном фенотипе.

Материалы и методы исследования. В исследование было включено 112 детей (71 мальчик и 41 девочка) в возрасте от 3 до 5 лет с фенотипом эпизодических свистящих хрипов, имеющих 3 и более эпизода бронхообструкции в течение года в анамнезе, зафиксированных врачом в амбулаторной карте или истории болезни.

На первом этапе исследования всем пациентам было проведено обследование в соответствии с протоколом:

1. Оценка клинических симптомов и потребности в бронхолитиках. Родители пациента в течение 3 месяцев ежедневно оценивали выраженность симптомов в баллах и необходимость применения бронхолитиков короткого действия – сальбутамол (Вентолин®, GSK, Польша) в Дневнике контроля. На основании этих данных рассчитывалась средняя выраженность симптомов и среднее количество доз в день.
2. Определение показателей сопротивления дыхательных путей проводилось по стандартной методике RINT на спироанализаторе «Super Spiro» (фирма «Micro Medical», Великобритания). В качестве нормативных популяционных значений использовали показатели RINT, полученные в ходе ондоцентрового исследования «RINT: национальные нормативные значения», которое проводилось на базе детских дошкольных учреждений Волгограда [1].
3. Проведение пробы с бронхолитиком – ингаляция 2 доз (200 мкг) сальбутамола (Вентолин®, GSK, Польша). При снижении индекса RINT_{exp} на 0,21 кПа·л⁻¹·с и более проба оценивалась как положительная, бронхиальная обструкция при этом считалась обратимой под воздействием бронхолитика, обследуемому ребенку выставлялся диагноз БА.

На втором этапе исследования в зависимости от результата пробы с бронхолитиком пациенты были разделены на 2 группы по 20 человек каждая (1 группа – с положительной пробой, выставлен диагноз БА), 2 группа – с отрицательной пробой). Всем пациентам в соответствии с рекомендациями GINA, 2011 была назначена пробная терапия флутиказона пропионатом (Фликсотид®, GSK, Польша) в дозе 100 мкг 2 раза в сутки на 3 месяца, ингаляционно через спейсер, с последующей отменой. Также дети применяли бронхолитики короткого действия по потребности – сальбутамол (Вентолин®, GSK, Польша). В случае прогрессирования симптомов на фоне острой респираторной инфекции (ОРИ) могли применяться системные кортикостероиды и симптоматическая терапия – жаропонижающие (препараты Парацетамола и Ибупрофена), мукорегуляторы (препараты Амброксола в

возрастных дозах). При возникновении необходимости назначения дополнительных лекарств, отсутствия улучшений в состоянии ребенка в течение 3 дней, участие в исследовании прекращалось. Обследование детей проводилось исходно, через 3 месяца от начала лечения и через 3 месяца после отмены.

Критериями клинической эффективности терапии являлись: улучшение состояния ребенка (на основании изменения балльной оценки клинических симптомов), увеличение числа дней без симптомов, снижение потребности в бронхолитиках (среднее количество доз в день), уменьшение числа госпитализаций детей, потребовавших назначения системных кортикостероидов, улучшение показателей сопротивления дыхательных путей ($RINT_{exp}$ и $\Delta RINT_{exp}$), снижение бронхиальной гиперреактивности.

Обработку фактических данных осуществляли с помощью пакета программ STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc., США). При оценке распределения значений количественных признаков с помощью критерия Шапиро-Уилка выявлено правильное распределение, поэтому анализ проводился методами параметрической статистики: вычислялись среднее арифметическое значение (M), стандартная ошибка среднего значения (m), среднеквадратическое отклонение (s). Результаты представлялись в виде ($M \pm m$) и $M(s)$. Для оценки достоверности различий использовался параметрический критерий (Т-критерий Стьюдента). Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение: Анализ клинических симптомов показал, что 106 детей в течение «вводного периода» исследования перенесли от 1 до 5 эпизодов ОРВИ, сопровождавшихся появлением обструкции (в среднем 2, 3 эпизода). У 6 исследуемых проявлений wheezing-синдрома за этот период зафиксировано не было.

Кашель, затрудненное дыхание больше беспокоили детей в дневное время: средний балл выраженности дневных симптомов до начала терапии равнялся $3,07 \pm 0,03$, ночных- $0,85 \pm 0,05$ ($p < 0,001$). Средняя продолжительность эпизодов бронхообструкции на фоне ОРВИ составила 6, 7 дней. Госпитализация и назначение системных кортикостероидов потребовались 10,71 % детей ($n=12$). 8 участников исследования не применяли никакие препараты, а остальные пациенты использовали ингаляционные β_2 -агонисты короткого действия. Средняя потребность в короткодействующих бронхолитиках равнялась 0,65 дозы в день.

Среднее число бессимптомных дней в месяц составляло – $23,6 \pm 0,14$, $RINT_{exp}$ – $0,9106(0,0212)$, $\Delta RINT_{exp}$ – $0,1905(0,0367)$. Положительная проба с бронхолитиком была зафиксирована у 17,85 % исследуемых ($n=20$), этим пациентам был поставлен диагноз БА. То есть у этих детей фенотип эпизодических свистящих хрипов фактически являлся фенотипом недиагностированной вирус-индуцируемой БА.

На втором этапе исследования в зависимости от результата пробы с бронхолитиком было выделено 2 группы по 20 человек каждая (1 группа – с положительной пробой (детям поставлен диагноз БА), 2 группа – с отрицательной пробой). Исходно не было выявлено статистически достоверных различий в выраженности дневных симптомов, количестве бессимптомных дней ($p > 0,05$), но потребность в бронхолитиках ($p < 0,01$) и средний балл ночных симптомов ($p < 0,05$) были выше в 1 группе. Госпитализация с назначением системных кортикостероидов (СГКС) потребовалась 5 детям в 1 группе, и только 2 – во 2 группе.

На фоне терапии флутиказона пропионатом отмечалась положительная динамика симптомов wheezing-синдрома в 1 группе. Уменьшилась выраженность дневных симптомов на 31,52 % ($p < 0,05$), ночных – на 85,23 % ($p < 0,05$), потребность в бронхолитиках – на 88,4 % ($p < 0,05$). Число детей, которым потребовалась госпитализация и назначение системных кортикостероидов, практически не изменилось (до начала лечения – 5 детям, на фоне терапии – 4 детям). Через 3 месяца после отмены ингаляционных кортикостероидов была отмечена обратная динамика симптомов.

Во 2 группе показатели остались без статистически достоверной динамики (таблица 1).

Таблица 1

Динамика симптомов, числа бессимптомных дней и потребности в бронхолитиках на фоне пробной терапии флутиказона пропионатом у детей дошкольного возраста с фенотипом эпизодических свистящих хрипов

		1 группа		2 группа	
		M±m	Δ%	M±m	Δ%
Дневные симптомы	Исход	3,11±0,04		3,01±0,06	
	На фоне ИГКС	2,13±0,05***	31,52	2,97±0,07	1,33
	Ч/з 3 месяца после отмены	2,98±0,07##	39,90	3,03±0,09	2,02
Ночные симптомы	Исход	1,016±0,1		0,78±0,2^	
	На фоне ИГКС	0,15±0,09***	85,23	0,75±0,1	3,84
	Ч/з 3 месяца после отмены	0,79±0,1###	426,7	0,77±0,09	2,67
Число бессимптомных дней	Исход	22,9±0,17		23,4±0,44	
	На фоне ИГКС	27,94±0,18***	22	24,7±0,5	5,56
	Ч/з 3 месяца после отмены	23,68±0,19###	15	22,14±1,2	10,36
Потребность в бронхолитиках	Исход	0,69±0,014		0,62 ±0,04^^	
	На фоне ИГКС	0,08±0,012***	88,4	0,47±0,03	24,19
	Ч/з 3 месяца после отмены	0,48±0,011###	500	0,5±0,042	6,38

Примечание: 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 (на фоне ИГКС): # – $p < 0,05$, ## – $p < 0,01$, ### – $p < 0,001$; достоверность различий между группами ^ – $p < 0,05$, ^^ – $p < 0,01$, ^^ ^ – $p < 0,001$.

Показатели сопротивления дыхательных путей в 1 группе на фоне терапии снизились: $RINT_{exp}$ на 13,2 % ($p < 0,001$), а $\Delta RINT_{exp}$ – на 7,96 % . Через 3 месяца после отмены терапии флутиказона пропионатом, показатель $\Delta RINT_{exp}$ увеличился до 0,8603 (0,0342) ($p < 0,05$). Во 2 группе статистически значимых изменений показателей на фоне терапии и после ее отмены зафиксировано не было ($p > 0,05$) (таблица 2).

Таблица 2

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

		1 группа		2 группа	
		M(s)	$\Delta\%$	M(s)	$\Delta\%$
$RINT_{exp}$	Исход	0,9104(0,0288)		0,9110(0,0237)	
	На фоне ИГКС	0,7901 (0,0558) ***	13,21	0,9015(0,0242)	0,43
	Ч/з 3 месяца после отмены	0,8603 (0,0342) ##	8,88	0,9113(0,0235)	1,08
$\Delta RINT_{exp}$ (сальбутамол)	Исход	0,2340 (0,0389)		0,1830 (0,0267) ^^	
	На фоне ИГКС	0,21 60 (0,0376) *	7,96	0,1822 (0,0285)	0,43
	Ч/з 3 месяца после отмены	0,228 (0,0351) #	5,56	0,1890 (0,0254)	3,73

Примечание: 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 (на фоне ИГКС): # – $p < 0,5$, ## – $p < 0,01$, ### – $p < 0,001$; достоверность различий между группами ^ – $p < 0,05$, ^^ – $p < 0,01$, ^^^ $p < 0,001$.

Заключение

Выполненное исследование позволяет сделать вывод о том, что фенотип эпизодических свистящих хрипов является неоднородным. У 17,85 % пациентов в результате исследования была отмечена положительная проба с бронхолитиком и диагностирована вирус-индуцированная БА.

Эффективность пробной терапии флутиказона пропионатом при фенотипе эпизодических свистящих хрипов различна: у детей с положительной бронхолитической пробой (при вирус-индуцируемой БА) на фоне пробной терапии флутиказона пропионатом достоверно отмечается уменьшение выраженности дневных, ночных симптомов, потребности в бронхолитиках, увеличение числа бессимптомных дней, а при отрицательной пробе статистически достоверных изменений этих показателей не зафиксировано.

На фоне пробной терапии флутиказона пропионатом достоверно улучшаются показатели сопротивления дыхательных путей только у детей с положительной бронхолитической пробой (с вирус-индуцируемой БА).

Таким образом, положительная динамика на фоне терапии флутиказона пропионатом отмечается только у пациентов с вирус-индуцируемой БА. Остальные же дети, в случае назначения пробной терапии ИГКС с диагностической целью, получают препарат, который не оказывает выраженного положительного влияния на такие показатели, как частота и выраженность симптомов wheezing-синдрома, не снижает потребности в бронхолитиках, не приводит к статистически достоверным изменениям показателей функций внешнего дыхания. Кроме того, в настоящее время вирус-индуцируемую БА можно диагностировать с помощью методики RINT и пробы с бронхолитиком, а дети с установленным диагнозом должны получать терапию в соответствии с рекомендациями Национальной программы, 2012 и учетом степени тяжести.

На основании этого можно сделать вывод, что назначение пробной терапии флутиказона пропионатом детям с фенотипом эпизодических свистящих хрипов с диагностической целью не является целесообразным, так как приводит к ситуациям, когда пациенты на протяжении долгого времени получают неэффективный при их состоянии препарат или в случае вирус-индуцируемой астмы – препарат, возможно, не соответствующий степени тяжести БА. Вместо назначения пробной терапии с диагностической целью, необходимо рекомендовать динамическое наблюдение за детьми с эпизодическими свистящими хрипами и отрицательной пробой с бронхолитиком с проведением оценки показателей $RINT_{exp}$ и $\Delta RINT_{exp}$ не реже 1 раза в 3 месяца, для своевременной постановки диагноза БА, в случае её возникновения.

Список литературы

1. Малюжинская Н. В., Гарина М. В., Шаталин А. В. Метод измерения сопротивления дыхательных путей у детей дошкольного возраста, основанный на технике кратковременного прерывания потока // Вопросы современной педиатрии. – 2010. Т. 9. – № 5. – С. 30–35.
2. Bacharier L. B., Boner A., Carlsen K. H., Eigenmann P. A., Frischer T. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report // Allergy. – 2008. – № 63. – P. 5–35.
3. Brand P. L., Baraldi E., Bisgaard H., Boner A. L., Castro-Rodriguez J. A. et al. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: An evidence-based approach // Eur. Respir. J. – 2008. – № 32. – P. 1096–1110.

4. Global Initiative for Asthma: Global strategy for the diagnosis and management [Internet]. 2012. available from: www.ginasthma.org. (дата обращения 18.03.2013).
5. Kaditis A. G., Winnie G., Syrogiannopoulos G. A. Anti-inflammatory pharmacotherapy for wheezing in preschool children. *Pediatr Pulmonol.* – 2007. – № 42. – P. 407–420.
6. Kurukulaaratchy R. J., Fenn M. H., Waterhouse L. M., Matthews S. M., Holgate S. T., Arshad S. H. Characterization of wheezing phenotypes in the first 10 years of life. *Clin Exp Allergy.* – 2003. № 33. – P. 573–578.
7. Lau S., Illi S., Sommerfeld C. Transient early wheeze is not associated with impaired lung function in 7-yr-old children. *Eur Respir J.* – 2003. – № 21. – P. 834–841.
8. Martinez F. D., Godfrey S. Wheezing Disorders in the Preschool Child: Epidemiology, Diagnosis and Treatment. *Thorax.* – 2004. – № 59. – P. 1000–1003.

Рецензенты:

Ледяев М. Я., д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой детских болезней ВолгГМУ, ВолгГМУ, г. Волгоград.

Крамарь Л. В., д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой детских инфекционных болезней ВолгГМУ, ВолгГМУ, г. Волгоград.