

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПАРАМЕТРОВ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ У ДЕТЕЙ, ПРИ РАЗЛИЧНЫХ РЕЖИМАХ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Горяинов Ю.А.^{1,2}, Мокина Н.А.³, Гудкова М.А.³, Самойлова Е.Н.³, Плотникова Г.А.³

¹ГБУЗ СО «Кошкинская ЦРБ» (Самарская область);

²ГБОУ ВПО «СамГМУ» (г. Самара);

³ГБУЗ СО «СОДС «Юность» (г. Самара), mtti6023@samaramail.ru

62 ребенка с бронхиальной астмой (БА), получавших лечение в детском специализированном санатории, были рандомизированы на две группы - для сравнительной оценки степени функционального контроля БА, при применении фармакотерапии в виде свободной или фиксированной комбинации ИГКС и пролонгированного бета-2-агониста. Оценивались параметры функции внешнего дыхания (ФВД) - спирометрии - с выделением наиболее чувствительных и специфичных. Математический анализ – IBM SPSS Statistics 19.0. Установлено: что пациентов, получавших свободную комбинацию ИГКС и β2-агониста ДД, по сравнению с фиксированной комбинацией ИГКС и β2-агониста ДД, - через 3 мес. после выписки из санатория,- были лучшие значения MEF75 и 50%. Параметры ФВД, по которым была установлена достоверная чувствительность и специфичность и информативность: ОФВ1%-сальбутамол перед выпиской, ПСВ%, перед выпиской, ФЖЕЛ л, через 3 мес. после выписки, ПСВ л, перед выпиской, ОФВ1%, перед выпиской, ОФВ1 – сальбутамол, через 6 мес. после выписки.

Ключевые слова: бронхиальная астма, детский специализированный санаторий, фармакотерапия, спирометрия, чувствительность и специфичность

COMPARATIVE ASSESSMENT OF FUNCTIONAL PARAMETERS IN CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA WITH DIFFERENT MODES OF PHARMACOTHERAPY

Gorjainov J.A.^{1,2}, Mokina N.A.³, Gudkova M.A.³, Samojlova E.N.³, Plotnikova G.A.³

¹GBUZ SO «Koshkinskaja CRB»(Samsarskaja oblast');

²GBOU VPO «SamGMU» (Samara);

³GBUZ SO «SODS «Junost'»(Samara), mmu6023@samaramail.ru

62 children with bronchial asthma (BA), in children's specialized sanatorium, were randomized into two groups - for the comparative evaluation of functional asthma control, while using pharmacotherapy as free or fixed combination of inhaled corticosteroids (ICS) and prolonged β2-agonist. The most sensitive and specific spirometric parameters were estimated .with mathematical analysis by IBM SPSS Statistics 19.0. It was established: that patients who received free combination of ICS and prolonged β2-agonist, in comparison with the fixed combination of ICS and prolonged β2-agonist - 3 months of follow-up after sanatorium – had the best value of 50% MEF75. Parameters with reliable sensitivity/ specificity were: FEV1% -salbutamol before discharge, PEF% before discharge, FVC, l at 3 months. after discharge, PEF l before discharge, FEV1%, before discharge, FEV1 - salbutamol, after 6 months. after discharge (during follow-up) after sanatorium.

Keywords: asthma, children's specialized sanatorium, pharmacotherapy, spirometry, sensitivity and specificity.

Актуальность. Распространенность бронхиальной астмы (БА) неуклонно растет, особенно среди детей. БА наносит значительный ущерб, связанный не только с затратами на лечение, но также с потерей трудоспособности и менее активным участием больных в социальной и семейной жизни [1]. Основополагающую роль в поддержании контроля заболевания при БА играет фармакотерапия. Показано, что как фиксированная, так и свободная комбинации ингаляционного глюкокортикостероида (ИГКС) и пролонгированного бета-2-агониста обладают способностью обеспечивать адекватный контроль БА, если сравнивать их с монотерапией ИГКС, у взрослых [2-5]. В то же время,

вопрос сравнительной оценки эффективности комбинированной терапии иГКС и β 2-агониста ДД, назначаемого в свободной или фиксированной комбинации у детей на различных этапах оказания медицинской помощи, - является не столь хорошо изученным, как у взрослых [6].

Цель. Провести сравнительную оценку степени функционального контроля БА, при применении свободной или фиксированной комбинации ИГКС и пролонгированного бета-2-агониста, с оценкой и выделением параметров ФВД с наибольшей чувствительностью и специфичностью, у детей с БА, в детском специализированном санатории.

Материал и методы. В данном исследовании, которое было проведено на базе детского специализированного санатория, пациенты со среднетяжелой персистирующей БА, вне обострения, были рандомизированы на две параллельные группы: в группе А (31 чел. $9,8 \pm 1,6$ лет, 20 мальчиков и 11 девочек) пациенты имели среднюю продолжительность анамнеза БА $54,9 \pm 12,9$ мес. и получали свободную комбинацию ингаляционного иГКС и β 2-агониста ДД. В группе Б (31 чел. $9,7 \pm 1,4$ лет, 19 мальчиков и 12 девочек) пациенты имели продолжительность анамнеза БА $56,4 \pm 14,6$ мес. и получали фиксированную комбинацию иГКС и β 2-агониста ДД (в одном ингаляционном устройстве): Пациенты в обеих группах использовали короткодействующий бета-2-агонист, по потребности, в разовой дозе 100-200 мкг.

Функциональный контроль БА, согласно GINA 2014, оценивался на каждом визите: при поступлении и перед выпиской из санатория, через 3 и 6 мес. после выписки из санатория. В конце 6 месячного периода наблюдения подводились окончательные итоги по контролю БА. При поступлении и перед выпиской, анализировалась пикфлоуметрия, спирометрия (*Super Spiro*, Великобритания). В период пребывания в санатории, в течение 21 дня, дети получали единообразный комплекс немедикаментозного лечения, согласно стандартам санаторной помощи (Приказ МЗ РФ от 22.10.2004 г. №212). Математический анализ данных - IBM SPS Statistics 19.0.

Результаты. У пациентов, получавших свободную комбинацию иГКС и β 2-агониста ДД, по сравнению с фиксированной комбинацией, выявлены лучшие значения MEF75 и 50% - через 3 мес. после выписки из санатория ($p < 0.05$).

Дискриминантный анализ показал, что достоверную информативность имели такие функциональные параметры, как ПСВ л, перед выпиской, ПСВ% перед выпиской, ОФВ1% перед выпиской, ФЖЕЛ, л, перед выпиской, ФЖЕЛ% перед выпиской, ПСВ сальбутамол % перед выпиской, ОФВ1 - сальбутамол перед выпиской, ФЖЕЛ через 3 мес. после выписки, ОФВ 1% - сальбутамол через 6 мес. после выписки, МОС50 через 3 мес. после выписки (таб. 1).

Значения стандартизованного канонического коэффициента дискриминантных функций (СККДФ) для показателей с достоверной информативностью (в порядке убывания информативности теста, только показатели, по которым установлена достоверная информативность).*

Принцип дискриминации	Показатель	Значение СККДФ
Свободная или фиксированная комбинация	ПСВ л, перед выпиской	15,653*
	ПСВ% , перед выпиской	10,445*
	ОФВ1%, перед выпиской	9,944*
	ОФВ1 – сальбутамол, через 6 мес. после выписки	3,964*
	ФЖЕЛ л, перед выпиской	3,070*
	ФЖЕЛ%, перед выпиской	2,968*
	МОС50 л, через 3 мес. после выписки	1,683*
	ПСВ - сальбутамол %, перед выпиской	1,665*
	ФЖЕЛ л, через 3 мес. после выписки	1,653*
	ОФВ 1 – сальбутамол%, перед выпиской	0,625*

*-Информативность достоверна.

В таб.2 и на рис.2 представлены параметры ФВД, по которым была установлена достоверная чувствительность и специфичность; среди них ПСВ л, через 3 мес. после выписки, МОС50 через 3 мес. после выписки, ПСВ %, через 3 мес. после выписки, ОФВ1%, через 3 мес. после выписки. ПСВ л, при поступлении, ОФВ1 л, через 3 мес. после выписки, ПСВ%, через 6 мес. после выписки, ОФВ1 л, при поступлении. Данный список дополняют ОФВ1%-сальбутамол перед выпиской, ПСВ%, перед выпиской, ФЖЕЛ л, через 3 мес. после выписки, ПСВ л, перед выпиской, ОФВ1%, перед выпиской, ОФВ1 – сальбутамол, через 6 мес. после выписки, - для которых по результатам дискриминантного анализа была установлена и достоверная информативность (при AUROC ≥ 0.5 (выше нулевой гипотезы)).

Таблица 2.

Чувствительность/специфичность параметров ФВД по площади под кривой – AUROC (в порядке убывания чувствительности/специфичности параметра, только для показателей с достоверной чувствительностью и специфичностью)*

Показатель	Площадь	Стандартная ошибка	Асимптотическая сигма	95% доверительный интервал	
				Ниж.граница	Верх.граница

ОФВ1%-сальбутамол перед выпиской	0,750*	0,126	0,104	0,504	0,996
ПСВ%, перед выпиской	0,750*	0,125	0,104	0,505	0,995
ПСВ л, через 3 мес. после выписки	0,619*	0,093	0,209	0,438	0,801
ФЖЕЛ л, через 3 мес. после выписки	0,601*	0,094	0,286	0,417	0,786
ПСВ л, перед выпиской	0,567*	0,149	0,664	0,274	0,859
МОС50 через 3 мес. после выписки	0,670*	0,092	0,086	0,490	0,850
ПСВ %, через 3 мес. после выписки	0,588*	0,096	0,357	0,400	0,775
ОФВ1%, перед выпиской	0,583*	0,148	0,588	0,293	0,874
ОФВ1 – сальбутамол, через 6 мес. после выписки	0,564*	0,095	0,501	0,377	0,750
ОФВ1%, через 3 мес. после выписки	0,549*	0,096	0,609	0,361	0,737
ПСВ л, при поступлении	0,547*	0,097	0,619	0,357	0,738
ОФВ1 л, через 3 мес. после выписки	0,533*	0,096	0,726	0,345	0,721
ПСВ%, через 6 мес. после выписки	0,510*	0,100	0,921	0,313	0,707
ОФВ1 л, при поступлении	0,506*	0,097	0,953	0,315	0,696

*- Чувствительность/специфичность выше нулевой гипотезы, то есть $\geq 0,5$.

Как видно на рис.1, продемонстрировали достоверную чувствительность/специфичность: ПСВ л, через 3 мес. после выписки, МОС50 через 3 мес. после выписки, ПСВ %, через 3 мес. после выписки, ОФВ1%, через 3 мес. после выписки.

ПСВ л, при поступлении, ОФВ1 л, через 3 мес. после выписки, ПСВ%, через 6 мес. после выписки, ОФВ1 л, при поступлении, ОФВ1%-сальбутамол перед выпиской, ПСВ%, перед выпиской, ФЖЕЛ л, через 3 мес. после выписки, ПСВ л, перед выпиской, ОФВ1%, перед выпиской, ОФВ1 – сальбутамол, через 6 мес. после выписки, -, что подтверждает расположение кривых для этих параметров на линии нулевой гипотезы или ниже нее (рис.1). Наибольшую чувствительность и специфичность показали ОФВ1%-сальбутамол перед выпиской, ПСВ%, перед выпиской (рис.1, таб.2).

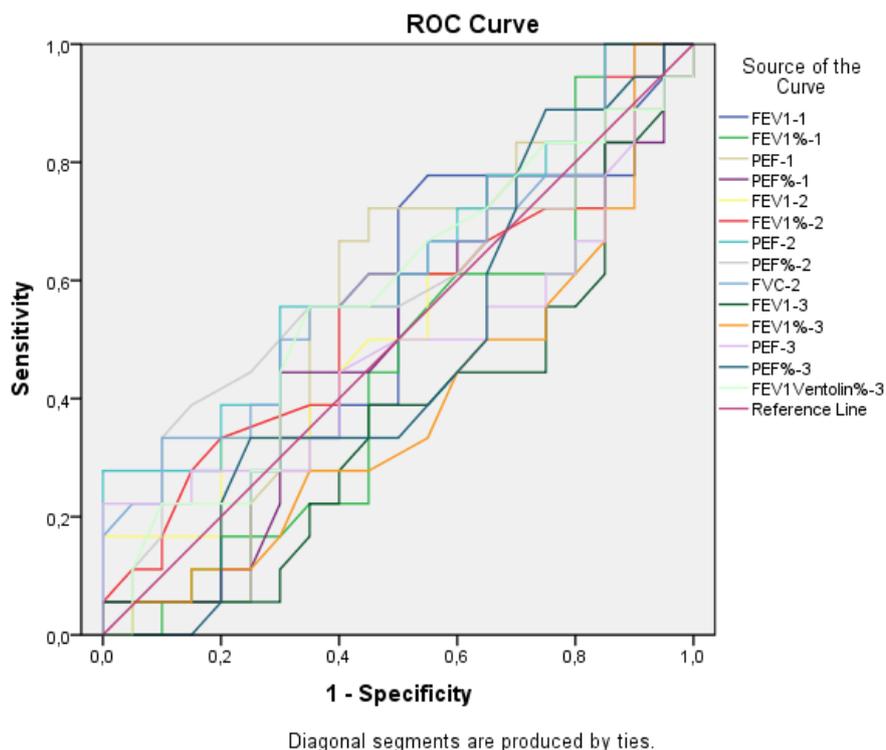


Рис. 1. Кривая ROC для показателей ФВД.

Выводы. При проведении сравнительной оценки степени контроля БА, при применении свободной или фиксированной комбинации ИГКС и пролонгированного бета-2-агониста, с оценкой чувствительности и специфичности параметров ФВД, у детей с БА, в детском специализированном санатории, установлено:

1. При сравнении средних значений показателей ФВД у мальчиков, получавших свободную комбинацию ИГКС и β 2-агониста ДД, по сравнению с фиксированной комбинацией ИГКС и β 2-агониста ДД, - через 3 мес. после выписки из санатория, - выявлены лучшие значения MEF75 и 50%.
2. Проведенный дискриминантный анализ с расчетом СККДФ показал, что достоверную информативность имели ПСВ л, перед выпиской, ПСВ% перед выпиской, ОФВ1% перед выпиской, ФЖЕЛ, л, перед выпиской, ФЖЕЛ% перед выпиской, ПСВ сальбутамол % перед

выпиской, ОФВ1 - сальбутамол перед выпиской, ФЖЕЛ через 3 мес. после выписки, ОФВ1% - сальбутамол через 6 мес. после выписки, МОС50 через 3 мес. после выписки.

3. Параметры ФВД, по которым была установлена достоверная чувствительность и специфичность по AUROC анализу: ПСВ л, через 3 мес. после выписки, МОС50 через 3 мес. после выписки, ПСВ %, через 3 мес. после выписки, ОФВ1%, через 3 мес. после выписки. ПСВ л, при поступлении, ОФВ1 л, через 3 мес. после выписки, ПСВ%, через 6 мес. после выписки, ОФВ1 л, при поступлении. По ОФВ1%-сальбутамол перед выпиской, ПСВ%, перед выпиской, ФЖЕЛ л, через 3 мес. после выписки, ПСВ л, перед выпиской, ОФВ1%, перед выпиской, ОФВ1 – сальбутамол, через 6 мес. после выписки, - была установлена как достоверная информативность дискриминантного анализа, так и чувствительность/специфичность.

Список литературы

1. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma Report (GINA) 2015. <http://www.ginasthma.org>.
2. Frois C1, Wu EQ, Ray S, Colice GL. Inhaled corticosteroids or long-acting beta-agonists alone or in fixed-dose combinations in asthma treatment: a systematic review of fluticasone/budesonide and formoterol/salmeterol. *Clin Ther.* 2009 Dec;31(12):2779-803. doi: 10.1016/j.clinthera.2009.12.021.
3. Jassal MS, Diette GB, Dowdy DW. Cost-consequence analysis of multimodal interventions with environmental components for pediatric asthma in the state of Maryland. *J Asthma.* 2013 Aug;50(6):672-80. doi: 10.3109/02770903.2013.792351. Epub 2013 May 9. Review.
4. Kupczyk M, Dahlén B, Sterk PJ, et al. Stability of phenotypes defined by physiological variables and biomarkers in adults with asthma. *Allergy.* 2014 Sep;69(9):1198-204. doi: 10.1111/all.12445. Epub 2014 Jul 8.
5. Okelo SO, Eakin MN, Riekert KA. et al. Validation of parental reports of asthma trajectory, burden, and risk by using the pediatric asthma control and communication instrument. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014 Mar-Apr;2(2):186-92. doi: 10.1016/j.jaip.2013.10.005. Epub 2014 Jan 17.
6. Postma DS, van den Berge M. The different faces of the asthma-COPD overlap syndrome. *Eur Respir J.* 2015 Sep; 46(3):587-90. doi: 10.1183/13993003.00810-2015.

Рецензенты:

Купаев В.И., д.м.н., зав. кафедрой семейной медицины ИПО ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет», МЗ РФ, г. Самара;

Сиротко И.И., д.м.н., профессор кафедры терапии ИПО ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет», МЗ РФ, г. Самара.