

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, выполненное исследование позволяет сделать вывод о том, что пробная терапия флутиказона пропионатом 200 мкг/сут. приводит к уменьшению выраженности гиперреактивности дыхательных путей у детей с фенотипом мультифакторных свистящих хрипов, что, вероятно, связано с влиянием ингаляционного глюкокортикостероида на аллергическое воспаление в дыхательных путях.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Зайцева О. В.* // Фарматека. – 2010. – № 1. – С. 22–26.
2. *Малюжинская Н. В., Гарина М. В., Шаталин А. В. и др.* // Вопросы современной педиатрии. – 2010. – Т. 9, № 5. – С. 30–35.

3. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». 3-е изд., испр. и доп. – М.: Издательский дом «Атмосфера», 2008. – 108 с.

4. *Петров В. И., Малюжинская Н. В., Вальмер Д. Н. и др.* // Вестник ВолгГМУ. – 2013. – № 1 (45). – С. 20–23.

5. *Приходько А. Г., Перельман Ю. М., Колосов В. П.* Гиперреактивность дыхательных путей. – Владивосток: Дальнаука, 2011. – 204 с.

6. *Bisgaard H., Szefler S.* // *Pediatr Pulmonol.* – 2007. – Vol. 42. – P. 723–728.

7. *Brand P. L., Baraldi E., Bisgaard H., et al.* // *Eur. Respir. J.* – 2008. – Vol. 32. – P. 1096–1110.

8. Global Initiative for Asthma: Global strategy for the diagnosis and management of asthma in children 5 years and younger [Internet]. – 2009. available from: www.ginasthma.org

Н. В. Малюжинская, Е. Ю. Блинкова, О. В. Полякова, Д. Н. Вальмер

Кафедра детских болезней педиатрического факультета ВолгГМУ,
кафедра клинической фармакологии и интенсивной терапии
с курсами клинической фармакологии ФУВ, клинической аллергологии ФУВ

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ ТЕРАПИИ STEP UP У ДЕТЕЙ 3–6 ЛЕТ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

УДК 616.248. – 085.357.- 053.2

Терапия step up флутиказона пропионатом (ФП) в режиме средних доз у детей 3–6 лет с легкой и среднетяжелой персистирующей бронхиальной астмой позволяет длительно контролировать симптомы заболевания и способствует сохранению низкого сопротивления дыхательных путей в течение всего периода лечения. Комбинированная терапия низкими дозами ФП и монтелукастом уступает по эффективности ФП в режиме средних доз, но превосходит терапию низкими дозами ФП.

Ключевые слова: дети, бронхиальная астма, лечение, флутиказона пропионат, монтелукаст.

N. V. Malyuzhinskaya, E. Y. Blinkova, O. V. Polyakova, D. N. Valmer

COMPARATIVE EFFICACY OF DIFFERENT STEP UP TREATMENT OPTIONS IN ASTHMATIC CHILDREN AGED 3–6

Step up therapy with fluticasone propionate (FP) in the regimen of medium doses can control the symptoms for a long time; it contributes to preserving low airway resistance during the treatment period in children 3 - 6 years old with mild to moderate persistent asthma. Combination therapy with low-dose FP and montelukast proved less effective than FP in the regimen of medium doses, but was superior to therapy with low doses of FP.

Key words: children, bronchial asthma, treatment, fluticasone propionate, montelukast.

Согласно рекомендациям Международной инициативы по диагностике и лечению бронхиальной астмы (БА) целью лечения является достижение и длительное поддержание контроля симптомов заболевания [7]. При этом стратегии терапии основаны на степени контроля воспаления дыхательных путей, а тактика лечения – на принципе ступенчатой терапии. На каждой ступени предпочтение отдается группам препаратов, на фоне приема которых контроль достигается быстрее и у большего количества пациентов [1, 4, 7]. При отсутствии контроля над заболеванием в качестве предпочтительной терапии у детей младшего и дошкольного возраста GINA

2009 и PRACTALL рекомендуют удвоение дозы ИГКС, а в качестве альтернативы – добавление антилейкотриенового препарата [6, 7]. EPR-3 детям до 4 лет однозначно рекомендуют использовать средние дозы ИГКС, а детям с 5 лет комбинированную терапию ИГКС с β_2 -агонистами длительного действия / с антилейкотриеновыми препаратами / с теофиллинами или использовать средние дозы ИГКС [8]. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» 2012 года не дает на этот счет однозначных ответов, но признает преимущества терапии ИГКС [3].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оптимизировать лечение БА у детей дошкольного возраста при терапии step up с позиции контроля над симптомами заболевания и оценки показателей легочной функции с помощью методики определения сопротивления дыхательных путей (RINT).

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование было включено 40 детей 3–6 лет [22 мальчика (55 %) и 18 девочек (45 %)], средний возраст ($4,5 \pm 1,02$) года. На момент включения в исследование у всех пациентов был выставлен диагноз atopической формы БА персистирующего течения легкой – в 67,5 % ($n = 27$) и средней степени тяжести – в 32,5 % ($n = 13$) случаев, а по уровню контроля над заболеванием – неконтролируемое течение наблюдалось у 85 % ($n = 34$), а частично контролируемое течение – у 15 % ($n = 6$) детей. Все пациенты получали базисную терапию флутиказона пропионатом (ФП) (Фликсотид®, GSK, Польша) в дозе 50 мкг 2 раза в день через спейсер (беби-халер или чамбер) не менее 3 месяцев. При включении ребенка в исследование были учтены критерии включения, исключения и исключения. При необходимости пациенты могли принимать бронхолитический препарат сальбутамол (Вентолин®, GSK, Польша). Длительность терапии – 24 недели.

Клинические симптомы астмы (дневные и ночные симптомы, количество бессимптомных дней, потребность в бронхолитиках) оценивались в динамике. Определялись исходные значения до начала исследования, через 4, 12 и 24 недели после начала лечения.

Оценка дневных симптомов производилась в баллах по каждому симптому и суммарно: 0 – отсутствие симптомов в течение дня; 1 – единственный кратковременный эпизод в течение дня; 2 – два и более кратковременных эпизодов в течение дня; 3 – симптомы отмечают большую часть дня, но не изменяют нормальную повседневную активность; 4 – симптомы отмечают большую часть дня и влияют на повседневную активность; 5 – симптомы настолько тяжелы, что не позволяют посещать школу / детский сад или заниматься повседневной деятельностью. Выраженность ночных симптомов также оценивалась в баллах: 0 – отсутствие симптомов в течение ночи или при утреннем пробуждении; 1 – отсутствие симптомов в течение ночи, но симптомы появляются при пробуждении утром в обычное время; 2 – отмечают ночные симптомы, которые не приводят к пробуждению (пробуждение в обычное время); 3 – отмечают ночные симптомы, приводящие к пробуждению (включая раннее вставание); 4 – отмечают ночные симптомы, приводящие к бодрствованию большую часть ночи; 5 – симптомы настолько тяжелы, что не позволяют заснуть вообще.

При исследовании функции внешнего дыхания оценивались показатели сопротивления дыхательных путей (RINTE_{exp} и Δ RINTE_{exp}).

Методика оценки и интерпретации результатов, все использованное оборудование, условия проведения процедуры соответствовали стандартам и протоколам измерения сопротивления дыхательных путей [5] методом кратковременного прерывания потока воздуха у детей. Использовался спироанализатор «SuperSpiro» («Micro Medical», Великобритания) с модулем RINT. В качестве нормативных значений использовали показатели RINT, полученные в ходе исследования Н. В. Малюжинской [2], т. к. полученные данные сопоставимы с другими нормативными значениями индексов RINT у детей в различных популяциях.

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью пакета статистических программ «Microsoft Office Excel 2010» и «Statistica 6.0» (StatSoft, USA). Характер распределения значений количественных признаков оценивался с помощью критерия Шапиро–Уилка. При нормальном распределении признака анализ проводился методами параметрической статистики: вычислялись среднее арифметическое значение (M), стандартная ошибка среднего значения (m), результаты представлялись в виде ($M \pm m$). Для анализа использовался параметрический t -критерий Стьюдента для двух зависимых выборок. При ненормальном распределении признака анализ проводился методами непараметрической статистики: рассчитывали медиану (Me) и перцентили ($Q1$; $Q3$). Для вычисления значений, заданных через некоторые равные промежутки (PC30), использовалось среднее геометрическое (G). Для анализа двух зависимых групп использовался непараметрический критерий Вилкоксона. Для сравнения двух независимых групп по одному признаку использовали критерий Манна–Уитни. За уровень статистической значимости различий показателей принималась величина $p < 0,05$.

Для решения поставленных задач в нашем исследовании дети, не достигшие контроля над заболеванием при терапии ФП в режиме низких доз (100 мкг/сут.), сформировали 2 группы. Первой группе был назначен ФП 250 мкг/сут., а второй группе – комбинированная терапия ФП 100 мкг/сут. + монтелукаст (Сингуляр®, Merck Sharp, Нидерланды) по 1 таблетке в возрастной дозировке (4 или 5 мг).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Отягощенный наследственный аллергологический анамнез отмечался у 77,5 % от общего числа пациентов ($n = 31$). При этом у 22,5 % детей ($n = 9$) наследственный анамнез был отягощен по БА, у 30 % ($n = 12$) – по аллергическому риниту, у 7,5 % ($n = 3$) – по atopическому дерматиту, у 7,5 % ($n = 3$) – по крапивнице/ ангионевротическому отеку, у 17,5 % ($n = 7$) – по другим аллергическим заболеваниям (лекарственная аллергия, аллергический конъюнктивит, инсектная аллергия). Отягощенный собственный аллергологический анамнез наблюдался у 75 %

пациентов ($n = 30$): у 65 % детей ($n = 26$) по аллергическому риниту, у 60 % ($n = 24$) – по атопическому дерматиту, у 10 % ($n = 4$) – по крапивнице/ ангионевротическому отеку и еще у 7,5 % ($n = 3$) – по другим аллергическим заболеваниям (лекарственная аллергия, аллергический конъюнктивит, инсектная аллергия). У 10 % ($n = 4$) детей простуда являлась наиболее частым провоцирующим фактором развития обострений (вирус-индуцированный фенотип БА).

Исходные значения показателей сопротивления дыхательных путей RINTEхр оставались в пределах нормативных значений для детей 3–6 лет. Следует отметить, что 10 % ($n = 4$) детей находились в последнем центильном коридоре (95–97,5). У остальных 90 % ($n = 36$) детей показатель RINTEхр оставался в пределах 95 перцентильного коридора. Показатель Δ RINTEхр у 100 % ($n = 40$) детей был $> 0,21$ кПа·л⁻¹·с. Исходные уровни гиперреактивности бронхов у всех детей были диагностически значимы. Исходно высокий уровень общего IgE и sICAM-1 был выявлен у всех детей исследуемой группы. У 50 % ($n = 20$) детей уровень эозинофилов в общем анализе крови был более 5 % в общей лейкоцитарной формуле.

В нашем исследовании на фоне монотерапии ФП 250 мкг/сут. наблюдалась более выраженная положительная динамика по всем исследуемым клинико-функциональным показателям, чем при комбинированной терапии. В данной группе к концу 4 недели наблюдалось уменьшение выраженности дневных симптомов на 72,2 % ($p < 0,001$) и на 92,2 % ($p < 0,001$) – к концу 8 недели. Средний балл выраженности ночных симптомов к 4 неделе исследования снизился на 58,6 % ($p < 0,001$). К концу второго месяца исследования в группе не наблюдалось ночных симптомов (в том числе и у 2 детей с вирус-индуцированным фенотипом БА).

Количество бессимптомных дней к концу 4 недели увеличилось на 45 % ($p < 0,001$), а к концу 8 недели – на 57,4 % ($p < 0,001$), а к концу исследования ночных симптомов в группе не было. За первый месяц терапии потребность в бронхолитиках снизилась на 64 % ($p < 0,001$). К концу 8 недели на 94,6 % ($p < 0,001$). К концу исследования у всех пациентов, получающих ФП в режиме средних доз, отмечался высокий уровень контроля симптомов БА: отсутствовали симптомы, не использовались бронхолитики короткого действия.

Несмотря на то, что индекс RINTEхр определялся в пределах нормативных значений у всех детей с неконтролируемым течением бронхиальной астмы, на фоне курсовой терапии ФП 250 мкг/сут. наблюдалось быстрое достоверное снижение изучаемого показателя, продолжающееся в течение всего исследования. Аналогичная динамика наблюдалась в отношении индекса Δ RINTEхр. Уже к концу 1 месяца исследования в группе, получающей ФП 250 мкг/сут., индекс RINTEхр снизился на 3,05 % ($p < 0,01$), а Δ RINTEхр на 2,04 % ($p < 0,05$). К 8 неделе индекс RINTEхр

снизился на 21,3 % ($p < 0,001$) относительно исходных значений и на 18,25 % ($p < 0,001$) относительно предшествующего значения. Индекс Δ RINTEхр на 11,4 % ($p < 0,001$) относительно исходных значений и на 9,4 % ($p < 0,01$) относительно предыдущего значения. К концу исследования в группе, получающей монотерапию, индекс RINTEхр снизился на 23,9 % ($p < 0,001$), а индекс Δ RINTEхр на 14,8 % ($p < 0,001$) относительно исходных значений. Следует отметить, статистически значимое снижение за последний месяц исследования: RINTEхр на 2,6 % ($p < 0,01$) и Δ RINTEхр на 3,4 % ($p < 0,05$) относительно предшествующих значений. К концу 12 недели терапии ФП в режиме средних доз величина бронхопровоцирующей концентрации метахолина увеличилась на 212 % ($p < 0,001$), т. е. среднегеометрическое (G) PC₃₀ увеличилось с 1 до 3,73 мг/мл.

На фоне курсовой терапии ФП 250 мкг/сут. наблюдалась положительная динамика исследуемых лабораторных показателей. В группе через 12 недель терапии уровень общего IgE снизился на 12,3 % ($p < 0,05$). Уровень sICAM-1 за период исследования снизился на 38,5 % ($p < 0,001$), а количество эозинофилов на 18 % ($p < 0,05$).

В группе, получающей комбинированную терапию, к концу 4 недели средний балл выраженности дневных симптомов уменьшился на 21,8 % ($p < 0,001$), а к концу 8 недели – на 49,2 % ($p < 0,001$). Средний балл выраженности ночных симптомов к концу 4 недели снизился на 39,4 % ($p < 0,01$), а на последующих этапах исследования не наблюдалось статистически значимого уменьшения выраженности ночных симптомов. Потребность в бронхолитиках к концу 1 месяца терапии снизилась на 18,8 % ($p < 0,001$), а к концу 8 недели – на 34,8 % ($p < 0,001$). Количество бессимптомных дней увеличилось на 5,8 % ($p < 0,01$) к 4 неделе исследования, но в дальнейшем не наблюдалось статистически значимого изменения по данному параметру. За последний месяц лечения в группе, получающей комбинированную терапию, не наблюдалось статистически значимых изменений. У 2 детей с вирус-индуцированной БА к концу исследования наблюдалось контролируемое течение БА.

В группе, получающей комбинированную терапию, к концу 4 недели отмечено снижение индекса RINTEхр на 1,3 % ($p < 0,01$) и Δ RINTEхр на 5,1 % ($p < 0,05$). К концу 8 недели показатели соответственно снизились – на 1,92 % ($p < 0,01$) и на 6,1 % ($p < 0,01$) относительно исходных значений. К 12 неделе статистически значимой разницы в группе относительно предшествующих значений не было ($p > 0,05$). К концу 12 недели терапии величина бронхопровоцирующей концентрации метахолина увеличилась на 115 % ($p < 0,01$).

На фоне курсовой комбинированной терапии уровень сывороточного содержания sICAM-1 снизился на 23,1 % ($p < 0,001$), уровень общего IgE – на 14,8 % ($p > 0,05$), эозинофилов – на 14,4 % ($p > 0,05$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исходя из полученных нами результатов исследования клинико-функциональных особенностей течения БА при терапии *step up* у детей 3–6 лет можно сделать вывод о выраженной положительной динамике исследуемых показателей в обеих группах и, соответственно, высокой эффективности лечения ФП 250 мкг/сут. и комбинированной терапии (ФП 100 мкг/сут. + монтелукаст). Однако сопоставимые клинические данные и данные исследования ФВД наблюдались только после первого месяца терапии. А при длительной базисной терапии в группе, получающей ФП 250 мкг/сут. наблюдалось более интенсивное клиническое уменьшение количества и степени выраженности симптомов, и дальнейшее уменьшение сопротивления дыхательных путей. Спустя 2 месяца терапии между группами наблюдалась статистически значимая разница ($p < 0,001$) относительно всех клинико-функциональных параметров в пользу группы, получающей ФП 250 мкг/сут.

О. А. Карпухина, Л. В. Крамарь

Кафедра детских инфекционных болезней ВолгГМУ

АЛГОРИТМ ПРОВЕДЕНИЯ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ГЕРПЕТИЧЕСКИХ И РЕСПИРАТОРНЫХ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ, ПРОТЕКАЮЩИХ С МОНОНУКЛЕОЗОПОДОБНЫМ СИНДРОМОМ У ДЕТЕЙ

УДК 616.988.55-053.2

В статье содержатся результаты собственных наблюдений за 211 детьми с мононуклеозоподобным синдромом. Описаны клинические и лабораторные особенности его течения в зависимости от этиологии. На основании полученных данных, с использованием метода математического моделирования, был разработан алгоритм проведения дифференциальной диагностики герпетических и респираторных вирусных инфекций, протекающих с клиникой мононуклеозоподобного синдрома у детей. Данный алгоритм позволяет с высокой достоверностью выявлять инфекционный мононуклеоз на ранних стадиях заболевания, что способствует оптимизации схемы лабораторного обследования и лечения больных.

Ключевые слова: дифференциальная диагностика, мононуклеозоподобный синдром, инфекционный мононуклеоз, респираторные вирусные инфекции, дети.

О. А. Karpukhina, L. V. Kramar

DIFFERENTIAL DIAGNOSIS ALGORITHM FOR HERPETIC AND RESPIRATORY VIRAL INFECTIONS COMBINED WITH MONONUCLEOSIS-LIKE SYNDROME IN CHILDREN

The article presents the outcomes of observation of 211 children with mononucleosis-like syndrome; clinical and laboratory characteristics depending on its etiology are described. Using a method of mathematical modeling we developed an algorithm for differential diagnosis of herpes and respiratory viral infections combined with presentations of mononucleosis syndrome in children. This algorithm allows a high probability of detecting infectious mononucleosis at the early stages of the disease, which contributes to optimizing the scheme of laboratory examination and treatment of patients.

Key words: differential diagnostics, mononucleosis-like syndrome, infectious mononucleosis, respiratory viral infections, children.

Мононуклеозоподобный синдром является одним из наиболее часто встречающихся состоя-

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов А. А., Хаитов Р. М. Аллергология и иммунология. Клинические рекомендации для педиатров / Под общ. ред. А. А. Баранова, Р. М. Хаитова. 2-е изд., испр. и доп. – М., 2010. – 246 с.
2. Малюжинская Н. В., Гарина М. В., Шаталин А. В // Вопросы современной педиатрии. – 2010. – Т. 9, № 5. – С. 30–35.
3. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». 4-е изд., испр. и доп. – М.: Издательский дом «Атмосфера», 2012. – 182 с.
4. Петров В. И., Малюжинская Н. В., Блинкова Е. Ю. // Вестник ВолгГМУ. – 2013. – № 1 (45). – С. 17–20.
5. An Official American Thoracic Society / European Respiratory Society Statement: Pulmonary Function Testing in Preschool Children An Official ATS Workshop Report. – (2007). – P. 1318–1323. – www.thoracic.org/statements/.
6. Bacharier L. B., Boner A., Carlsen K. H., et al. // Allergy. – 2008. – Vol. 63, № 1. – P. 5–35.
7. GINA-Global strategy for asthma management and prevention. Update 2007–2011. www.ginasthma.org
8. Global strategy for asthma management and prevention in children 5 years and younger. <http://www.ginasthma.com> (GINA pediatric report, May 2009).

ний у детей. Он включает в себя симптомы интоксикации, лимфаденопатию, гепатоспленомегалию,