

уступают ФП по способности длительно поддерживать контроль над симптомами БА и обеспечивать оптимальную проходимость дыхательных путей у детей 3—6 лет, достигших контроля БА на низких дозах ИГКС. Однако монтелукаст превосходит кромогликат натрия по вышеописанным параметрам и способен контролировать заболевание у половины пациентов: не допускать дальнейшего прогрессирования аллергического воспаления в стенке бронхиального дерева [3].

## ЛИТЕРАТУРА

1. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. Пер. с англ. / Под ред. акад. РАМН А. Г. Чучалина. — М: Атмосфера, 2009. — 103 с.
2. Малюжинская Н. В., Гарина М. В., Шаталин А. В. и др. // *Вопр. совр. пед.* — 2010. — Т. 9, № 5. — С. 30—35.
3. Петров В. И., Малюжинская Н. В., Горбунов В. А. и др. // *Астраханский мед. журн.* — 2011. — № 1. — С. 89—96.
4. *Bevdon N.* // *Paediatr. Respir. Rev.* — 2006. — Vol. 7. — P. 5—7.

5. *Castro-Rodriguez J. A., Rodrigo G. J.* // *Arch. Dis. Child.* — 2010. — Vol. 95. — P. 365.
6. *Guevara J. P., Ducharme F. M., Keren R.* // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2006. — CD003558.
7. *Lima J. J., Zhang S., Grant A., et al.* // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2006. — Vol. 173, № 4. — P. 379—385.
8. *Ostrom N. K., Decotiis B. A., Lincourt W. R.* // *J. Pediatr.* — 2005. — Vol. 147. — P. 213.
9. *Peroni D., Bodini A., Miraglia Del Giudice M., et al.* // *Allergy.* — 2005. — Vol. 60, № 2. — P. 206—210.
10. *Spahn J. D., Covar R. A., Jain N., et al.* // *Ann Allergy Asthma Immunol.* — 2006. — Vol. 96, № 4. — P. 541—549.

## Контактная информация

**Блинкова Елена Юрьевна** — аспирант кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии с курсами клинической фармакологии ФУВ, клинической аллергологии ФУВ, Волгоградский государственный медицинский университет, e-mail: blinckova.elena@yandex.ru.

УДК 616.24-053.2-085.357

## КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ ФЛЮТИКАЗОНА ПРОПИОНАТОМ У ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА С ФЕНОТИПОМ MULTIPLE-TRIGGER WHEEZE И ЕЕ ВЛИЯНИЕ НА ПОКАЗАТЕЛИ ФУНКЦИИ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ

**В. И. Петров, Н. В. Малюжинская, Д. Н. Вальмер, Е. Ю. Блинкова,  
О. В. Полякова, И. Л. Шемякина, Е. М. Никифорова**

*Волгоградский государственный медицинский университет,  
кафедра детских болезней педиатрического факультета*

Пробная терапия ингаляционными кортикостероидами (флутиказона пропионатом) у детей дошкольного возраста с фенотипом multiple-trigger wheeze приводит к уменьшению выраженности клинических симптомов, потребности в бронхолитиках короткого действия и сохранению низкого сопротивления дыхательных путей.

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

## CLINICAL EFFICACY OF TREATMENT WITH FLUTICASONE PROPIONATE IN PRESCHOOL CHILDREN WITH MULTIPLE-TRIGGER WHEEZE PHENOTYPE AND ITS IMPACT ON LUNG FUNCTION

**V. I. Petrov, N. V. Malyuzhinskaya, D. N. Valmer, E. Y. Blinkova,  
O. V. Polyakova, I. L. Shemyakina, E. M. Nikiforova**

Such therapy with inhalation corticosteroids like fluticasone propionate in preschool children with multiple-trigger wheeze phenotype results in a decrease in clinical manifestations, a lower need for broncholytic agents of short-term action, and preserves a low resistance of the airways.

*Key words:* multiple-trigger wheeze phenotype in children, bronchial asthma, inhalation corticosteroids, fluticasone propionate.

Бронхообструктивный синдром (БОС) является одним из наиболее распространенных состояний в педиатрической практике [5]. Не являясь самостоятельной нозологической формой, БОС может быть следствием различных заболеваний. В англоязычной литературе этот клинический симптомокомплекс получил название wheezing-синдром или синдром свистящего дыхания [1].

Существует несколько классификации фенотипов wheezing- синдрома, однако использование большинства из них затруднительно в клинической практике, так как они были выделены в результате эпидемиологических исследований и разграничение некоторых вариантов свистящего дыхания возможно только ретроспективно. Группой экспертов ERS (Европейского респи-

раторного сообщества) наиболее удобной для оценки эффективности различных терапевтических схем была признана классификация свистящих хрипов в зависимости от триггерного фактора [7]: эпизодические (вирусные) хрипы (характеризуются периодическим появлением на фоне вирусных инфекций) и multiple-trigger хрипы (мультифакторные хрипы, причиной появления которых, кроме инфекционных заболеваний, являются и другие триггеры: аллергены, табачный дым, смех, плач, холодный воздух) [10]. Многие ученые считают, что при мультифакторных хрипах наблюдается хроническое аллергическое воспаление дыхательных путей, и этот фенотип является манифестацией бронхиальной астмы (БА), но доказательств этого пока недостаточно [7].

В настоящее время ответ различных wheezing-фенотипов на пробное лечение является одним из важнейших дифференциальных признаков БА. Выраженное клиническое улучшение на фоне терапии бронхолитиками короткого действия и ингаляционными глюкокортикостероидами и ухудшение после ее прекращения говорят в пользу диагноза БА [2, 4, 8—10].

## ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить клиническую эффективность терапии флутиказона пропионатом у дошкольников с фенотипом «multiple-trigger wheeze», оценить ее влияние на показатели функции внешнего дыхания.

## МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование было включено 65 детей (40 мальчиков и 25 девочек) в возрасте от 3 до 5 лет с фенотипом мультифакторных свистящих хрипов, имеющих 3 и более эпизода бронхообструкции в течение года в анамнезе, зафиксированных врачом в амбулаторной карте или истории болезни.

Всем детям 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 пациенты применяли бронхолитики короткого действия по потребности — сальбутамол (Вентолин®, GSK, Польша). Обследование детей проводилось исходно, через 3 месяца от начала лечения и через месяц после отмены.

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

Оценка клинических симптомов производилась в баллах по каждому симптому и суммарно (от 0 до 5 баллов в зависимости от выраженности симптомов). Показатели сопротивления дыхательных путей определяли по стандартной методике RINT на спироанализаторе «Super Spiro» («Micro Medical», Великобритания).

В качестве нормативных популяционных значений использовали показатели RINT, полученные в ходе одностороннего исследования «RINT: национальные нормативные значения», которое проводилось на базе детских дошкольных учреждений Волгограда. При проведении пробы с бронхолитиком после определения исходного показателя  $RINT_{exp}$  проводили ингаляция 00 мкг сальбутамола (Вентолин®, GSK, Польша) через спейсер (или чембер). Спустя 20 минут повторно исследовали  $RINT_{exp}$ , а затем вычисляли изменение показателя второй попытки относительно исхода ( $\Delta RINT_{exp}$ ). Проба с бронхолитиком считалась положительной в случае падения  $\Delta RINT_{exp} > 0,2$  кПа·л<sup>-1</sup>·с [3].

Обработку фактических данных осуществляли с помощью пакета программ STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc., США). Характер распределения значений количественных признаков при оценке с помощью критерия Шапиро-Уилка оказался нормальным, поэтому рассчитывали средние величины ( $M$ ), стандартные отклонения ( $s$ ), стандартную ошибку среднего значения ( $m$ ). Для оценки достоверности различий использовался параметрический критерий ( $t$ -критерий Стьюдента). Статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе клинических симптомов исходно было установлено, что приступы типичной экспираторной одышки наблюдались у 81,5 % ( $n = 53$ ). У 35,38 % детей ( $n = 23$ ) отмечались и другие проявления обструкции (эпизоды свистящего дыхания без признаков затрудненного дыхания, ночного приступообразного кашля). Средний балл выраженности дневных симптомов до начала терапии равнялся  $1,14 \pm 0,06$ , ночных —  $1,48 \pm 0,04$ , среднее число бессимптомных дней составляло —  $18,61 \pm 0,46$ , средняя потребность в короткодействующих бронхолитиках равнялась ( $0,5 \pm 0,03$ ) дозы,  $RINT_{exp}$  —  $0,9376$  ( $0,2101$ ),  $\Delta RINT_{exp}$  —  $0,2354$  ( $0,0361$ ). Показатели сопротивления дыхательных путей превышали возрастную норму у 57 % детей ( $n = 37$ ), все из них имели положительную пробу с бронхолитиком. Скрытый бронхоспазм наблюдался у 16,93 % ( $n = 11$ ).

При исходном исследовании отрицательная проба с бронхолитиком была зафиксирована у 26,15 % ( $n = 17$ ). У 12 детей показатели были пограничными, и при дальнейшем наблюдении через месяц после отмены терапии проба стала положительной.

В результате исследования было показано, что на фоне терапии флутиказона пропионатом отмечалась положительная динамика симптомов wheezing-синдрома. Средний балл дневных симптомов снизился до  $0,08 \pm 0,05$  ( $p < 0,001$ ), ночных — до  $0,04 \pm 0,03$  ( $p < 0,001$ ), увеличилось число бессимптомных дней до  $27,96 \pm 0,58$  ( $p < 0,001$ ), потребность в бронхолитиках уменьшилась до  $0,02 \pm 0,09$  ( $p < 0,001$ ). Через месяц после отмены ингаляционных кортикостероидов (ИГКС) наблюдалась достоверная обратная динамика симптомов (табл. 1).

Показатели сопротивления дыхательных путей на фоне терапии уменьшились:  $RINT_{exp}$  на 3,2 % ( $p < 0,001$ ),  $\Delta RINT_{exp}$  на 7,73 % ( $p < 0,001$ ). Через месяц после отмены терапии флутиказона пропионатом показатели увеличились относительно показателей через 3 месяца после назначения ИГКС ( $p < 0,001$ ), однако остались достоверно ниже исходных ( $p < 0,05$ ) (табл. 2).

На фоне пробной терапии флутиказона пропионатом дневные симптомы и потребность в бронхолитиках сохранились лишь у 5 детей, ночные — у 2 из 65, принимавших участие в исследовании. Причем у 2 пациентов уменьшилась клиническая выраженность симптомов, улучшились показатели сопротивления дыхательных путей.

У 5 обследуемых не было установлено положительной динамики состояния, показателя  $RINT_{exp}$ , однако у этих детей проба с бронхолитиком была отрицательна уже при первоначальном исследовании, что позволяет предположить преобладание отека и гиперсекреции слизи в генезе бронхообструктивного синдрома у данных пациентов. Снижение показателя  $\Delta RINT_{exp}$  на фоне терапии у остальных детей объясняется уменьшением доли бронхоспазма. На основа-

нии положительной пробы с бронхолитиком и эффективности пробной терапии флутиказона пропионатом у 92,3 % детей ( $n = 60$ ) был выставлен диагноз БА. Интересным представляется тот факт, что у всех пациентов, для которых пробная терапия оказалась эффективной, хотя бы одна проба с бронхолитиком за время исследования была положительна.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, выполненное исследование позволяет сделать вывод о том, что пробная терапия флутиказона пропионатом является эффективной при лечении wheezing-синдрома у детей с фенотипом мультифакторных свистящих хрипов, приводит к уменьшению выраженности клинических симптомов, на ее фоне уменьшается потребность в бронхолитиках, увеличивается число бессимптомных дней.

На фоне пробной терапии флутиказона пропионатом достоверно улучшаются показатели сопротивления дыхательных путей, снижается показатель  $\Delta RINT_{exp}$  в пробе с сальбутамолом.

У большинства детей с фенотипом мультифакторных хрипов симптомы обструкции являются манифестацией БА.

Таблица 1

**Динамика симптомов, числа бессимптомных дней и потребности в бронхолитиках на фоне пробной терапии флутиказона пропионатом у детей дошкольного возраста с фенотипом multiple-trigger wheeze**

| Показатели                  | Период                             | $M \pm m$           | $\Delta \%$ |
|-----------------------------|------------------------------------|---------------------|-------------|
| Дневные симптомы            | Исход                              | $1,14 \pm 0,06$     |             |
|                             | Ч/з 3 месяца после назначения ИГКС | $0,08 \pm 0,05^*$   | 92,9        |
|                             | Ч/з 1 месяц после отмены ИГКС      | $1,02 \pm 0,05^\#$  | 10,5        |
| Ночные симптомы             | Исход                              | $1,48 \pm 0,04$     |             |
|                             | Ч/з 3 месяца после назначения ИГКС | $0,04 \pm 0,03^*$   | 97,3        |
|                             | Ч/з 1 месяц после отмены ИГКС      | $1,11 \pm 0,04^\#$  | 25          |
| Число бессимптомных дней    | Исход                              | $18,61 \pm 0,46$    |             |
|                             | Ч/з 3 месяца после назначения ИГКС | $27,96 \pm 0,58^*$  | 50,2        |
|                             | Ч/з 1 месяц после отмены ИГКС      | $19,07 \pm 0,53^\#$ | 5,9         |
| Потребность в бронхолитиках | Исход                              | $0,50 \pm 0,03$     |             |
|                             | Ч/з 3 месяца после назначения ИГКС | $0,02 \pm 0,01^*$   | 96          |
|                             | Ч/з 1 месяц после отмены ИГКС      | $0,44 \pm 0,02^\#$  | 12          |

\*Достоверность различий приведена по отношению к исходным показателям —  $p < 0,001$ ;

^\#достоверность различий по отношению к показателям 3 месяца —  $p < 0,001$ .

Таблица 2

**Динамика показателей сопротивления дыхательных путей и  $\Delta RINT_{exp}$  у детей с фенотипом multiple-trigger wheeze на фоне терапии флутиказона пропионатом**

| Показатели                           | Период                             | $M (s)$                   | $\Delta \%$ |
|--------------------------------------|------------------------------------|---------------------------|-------------|
| $RINT_{exp}$                         | Исход                              | 0,9376(0,2101)            |             |
|                                      | Ч/з 3 месяца после назначения ИГКС | 0,9092(0,1377) ***        | 3,02        |
|                                      | Ч/з 1 месяц после отмены ИГКС      | 0,9208(0,1920) *^\#^\#^\# | 1,79        |
| $\Delta RINT_{exp}$<br>(сальбутамол) | Исход                              | 0,2354(0,0361)            |             |
|                                      | Ч/з 3 месяца после назначения ИГКС | 0,2172(0,0272) ***        | 7,73        |
|                                      | Ч/з 1 месяц после отмены ИГКС      | 0,2260(0,0315) *^\#^\#^\# | 3,74        |

\*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 —  $p < 0,05$ ; ^\#^\#^\# $p < 0,01$ ; ^\#^\#^\#^\# $p < 0,001$ .

## ЛИТЕРАТУРА

1. Зайцева О. В. // Фарматека. — 2010. — № 1. — С. 22—26.
2. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». 3-е изд., испр. и доп. — М.: Издательский дом «Атмосфера», 2008. — 108 с.
3. Малюжинская Н. В., Гарина М. В., Шаталин А. В. // Вопр. совр. пед. — 2010. — Т. 9, № 5. — С. 30—35.
4. Петров В. И., Малюжинская Н. В., Горбунов В. А. и др. // Астраханский мед. журн. — 2011. — № 1. — С. 89—96.
5. An Official American Thoracic Society / European Respiratory Society Statement: Pulmonary Function Testing in Preschool Children (2007). An Official ATS Workshop Report. — P. 1318—1323. — www.thoracic.org/statements/.
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.

9. Martinez F. D., Godfrey S. // *Thorax.* — 2004. — Vol. 59 (11). — P. 1000—1003.

10. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report III: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. Bethesda, MD: National Institutes of Health; National Heart, Lung, and Blood Institute. — 2007. NIH Publication No. 07-4051.

## Контактная информация

**Вальмер Дарья Николаевна** — аспирант кафедры детских болезней педиатрического факультета, Волгоградский государственный медицинский университет, e-mail: valmer85@yandex.ru

УДК 615.035.1 — 616-022.7 — 618.12-022.2 — 618.12-002.1 — 618.14-002.2 — 618.14-002.1

## ДОЛГОСРОЧНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭМПИРИЧЕСКОЙ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ МАЛОГО ТАЗА

**Г. В. Ершов**

*Отделенческая клиническая больница на ст. Волгоград-1 ОАО «РЖД»,  
Волгоградский государственный медицинский университет,  
кафедра клинической фармакологии и интенсивной терапии*

Проведено исследование долгосрочной клинической эффективности трех режимов эмпирической антибактериальной терапии, которые показали сходную эффективность. При этом ни один из рассмотренных режимов терапии не обеспечивает достижения идеальных результатов лечения.

*Ключевые слова:* воспалительные заболевания органов малого таза, эффективность антибактериальной терапии.

## LONG-TERM EFFICACY OF EMPIRICAL ANTIMICROBIAL THERAPY OF PELVIC INFLAMMATORY DISEASES IN WOMEN

**G. V. Ershov**

A study of long-term clinical efficacy of three different empirical antimicrobial regimens of anti-inflammatory pelvic disease showed similar results. However, none of the recommended regimens insures ideal outcomes of therapy.

*Key words:* inflammatory diseases of pelvic organs, efficacy of antibacterial therapy.

Сравнительные исследования эффективности антибактериальной терапии воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ), проводимые в различных регионах мира, призваны ответить на вопрос об оптимальной и доступной стратегии антимикробной терапии ВЗОМТ в данном регионе. Все эти исследования методически могут быть разделены на 2 группы. Первая, более многочисленная, объединяет исследования, выполненные на небольшом числе наблюдений, которое определяется возможностями участвующих лечебных учреждений и длительностью периода набора участников. В качестве конечных точек обыч-

но используются показатели, характеризующие краткосрочную эффективность терапии. Статистическая мощность подобных исследований обычно невысока или неопределенна. Выводы данных работ требуют осторожной интерпретации, что обусловлено ограничениями, связанными с дизайном исследования и объемом выборки.

Вторая группа представляет собой исследования долговременной эффективности антибактериальной терапии, длительность которых и объем выборки четко определены исходя из требований статистической мощности исследования и уровня предполагаемого выбо-