

Определение содержания оксида азота в дыхательных путях для оценки эффективности различных подходов к стартовой фармакотерапии при среднетяжелом течении бронхиальной астмы у детей

Л.М.Огородова, Ю.А.Петровская

Сибирский государственный медицинский университет, Томск

Проведена сравнительная оценка двух режимов стартовой терапии среднетяжелой бронхиальной астмы у детей: флутиказоном пропионата в средних дозах и кромогликатом натрия. В результате анализа разных подходов терапии показаны преимущества ингаляционных кортикостероидов над кромогликатом натрия на основании различий в клинической динамике симптомов и содержании нитритов в дыхательном конденсате. Показано, что определение уровня нитритов в дыхательном конденсате может быть использовано для оценки эффективности противовоспалительного лечения бронхиальной астмы у детей.

Ключевые слова: бронхиальная астма, оксид азота, базисная противовоспалительная терапия

Determination of nitric oxide content in the respiratory pathways for assessing efficiency of various approaches to the initial drug therapy in children with moderate-severity bronchial asthma

L.M.Ogorodova, Yu.A.Petrovskaya

Siberian State Medical University, Tomsk

In this study, we carried out a comparative assessment of two modes of the initial therapy in children suffering from moderate-severity asthma: commencing from fluticasone propionate in moderate doses, or from sodium chromoglycate. Analysing various therapeutic approaches showed advantages of inhaled corticosteroids over sodium chromoglycate, based on differences in clinical dynamics of the symptoms and contents of nitrites in the respiratory condensate. It was shown that determination of the nitrates level in the respiratory condensate might be used for assessment of efficiency of anti-inflammatory treatment of bronchial asthma in children.

Key words: bronchial asthma, children, nitric oxide, basic anti-inflammatory therapy

Бронхиальная астма продолжает оставаться актуальной проблемой педиатрии из-за высокой распространенности и значительного потребления ресурсов здравоохранения [1]. Несмотря на несомненный прогресс в лечении этого заболевания, в клинической практике остается нерешенным ряд задач. Одной из них является выбор средств стартовой терапии среднетяжелой бронхиальной астмы у детей. Достаточно часто оценить эффективность того или иного терапев-

тического подхода, ориентируясь лишь на клинические показатели, бывает сложно. Одним из достоверных критериев активности текущего реактивного воспаления, а следовательно, и показателем эффективности противовоспалительной терапии является оценка синтеза оксида азота в воздухоносных путях при бронхиальной астме [2].

Цель исследования: сравнить эффективность двух подходов к стартовой терапии бронхиальной астмы у детей, при одном из которых в качестве стартовой терапии используются ингаляционные кортикостероиды, при другом – кромоны.

Для корреспонденции:

Огородова Людмила Михайловна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой факультетской педиатрии, проректор по НИР Сибирского государственного медицинского университета

Адрес: 634050, Томск, ул. Московский тракт, 2

Телефон. (3822) 53-2304

E-mail: ogorodova@mail.tomsknet.ru

Статья поступила 03.05.2003 г., принята к печати 21.10.2003 г.

Пациенты и методы

В исследование было включено 30 детей (18 мальчиков и 12 девочек), больных atopической бронхиальной астмой средней степени тяжести, находившихся на стационарном

лечении в аллергологическом отделении областной детской больницы Томска. Средний возраст детей составил $9,4 \pm 1,2$ года (от 6 до 14 лет). Диагноз «бронхиальная астма» верифицировался на основании критериев, изложенных в Национальной программе [3]. До включения в исследование у пациентов не было зафиксировано острых респираторных заболеваний в течение последних 4 нед, кроме того, дети не получали регулярной базисной противовоспалительной терапии в течение 1 мес до включения в исследование и не получали сопутствующей терапии, которая могла бы влиять на изучаемые показатели.

Больные были разделены на две группы (дизайн исследования – рандомизированное в параллельных группах):

1-я группа – 15 человек, в качестве стартовой терапии получали кромогликат натрия по 5 мг 4 раза в день;

2-я группа – 15 человек, в качестве стартовой терапии был назначен флютиказона пропионат по 200 мкг 2 раза в день в течение 4 нед, затем доза снижалась до 100 мкг 2 раза в день в течение 4 нед, а затем больные переводились на терапию кромогликатом натрия (20 мг в сутки).

В период исследования пациенты могли применять симптоматическую терапию по необходимости сальбутамол, потребность в которой регистрировалась.

Всем пациентам перед назначением терапии, а также на этапах 4, 8 и 12 нед лечения проводилось обследование, включающее:

- мониторингирование клинических симптомов (расчет выраженности дневных, ночных симптомов по балльной системе и потребности в β_2 -агонистах в сутки);
- оценка пиковой скорости выдоха и суточной лабильности бронхов;
- определение уровня нитритов в дыхательном конденсате.

Терапия считалась эффективной в случаях соответствия всем следующим критериям:

- минимальное число дневных эпизодов бронхообструкции (оценка по балльной шкале < 1);
- отсутствие ночных симптомов (оценка по шкале 0);
- потребность в β_2 -агонистах короткого действия менее 2 ингаляций в сутки;
- суточная лабильность бронхов $< 20\%$;
- среднесуточные значения пиковой скорости выдоха $> 80\%$;
- число обострений и вызовов скорой медицинской помощи;
- отсутствие побочных эффектов от проводимой терапии [4].

Определение уровня нитритов в дыхательном конденсате проводили спектрофотометрическим методом в реакции с реактивом Грисса. Дыхательный конденсат собирали, используя метод последовательного выдоха через рот в отсутствие носового дыхания в β -образную трубку с внутренним диаметром 5 мм, помещенную в полиэтиленовую пробирку, опущенную в стакан со льдом [5]. В качестве контрольного уровня нитритов в дыхательном конденсате было принято значение $0,32 \pm 0,03$ мкМ, полученное в контрольной группе. Данную группу составили 30 практически здоровых детей того же возраста (средний возраст $9,9 \pm 1,6$ года), проживающих в Томске, не страдающих бронхиальной астмой, другими атопическими заболеваниями, гельминтозами. Критерием включения в группу контроля служило также отсутствие острых состояний и обострений хронических заболеваний в течение 3 мес, предшествующих процедуре обследования.

Статистическая обработка осуществлялась при помощи программы Statistica for Windows 5.0. Данные представлены в виде $X \pm SE$, где X – среднее арифметическое, SE – ошибка среднего. Достоверность различий показателей в процессе лечения оценивали при помощи U-критерия Манна–Уитни и критерия Уилкоксона.

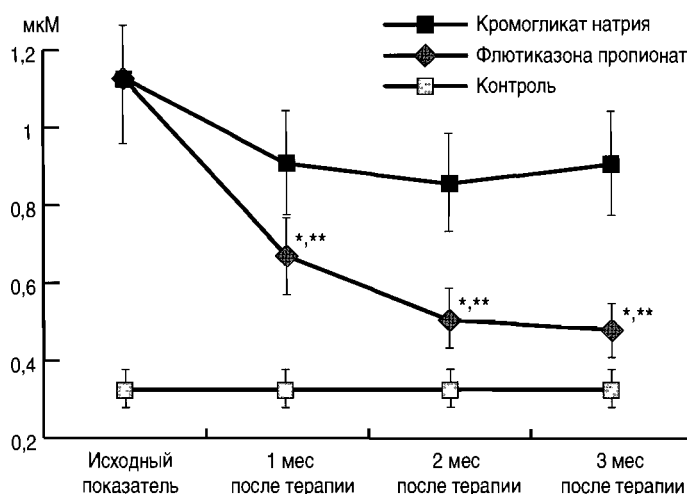
Результаты исследования и их обсуждение

На момент начала исследования у всех пациентов зарегистрировано обострение бронхиальной астмы. Результаты количественной оценки симптомов астмы и показателей пиковой скорости выдоха, осуществляемой за двухнедельный период, предшествующий назначению терапии, выглядели следующим образом:

- среднее число дневных эпизодов составило $1,5 \pm 0,7$ в день;
- частота ночных эпизодов астмы – $3,8 \pm 0,9$ раза в неделю;
- потребность в бронхолитиках $1,4 \pm 0,3$ ингаляции в сутки;
- бессимптомные дни у всех пациентов отсутствовали;
- среднесуточные значения пиковой скорости выдоха составили $69,6 \pm 2,1\%$ (желтая зона);
- вариабельность пиковой скорости выдоха – $26,7 \pm 1,6\%$.

К окончанию 4 нед лечения обнаружена достоверная разница между двумя группами и по сравнению с исходными значениями не только по клиническим критериям (количество дневных, ночных эпизодов астмы, использование β_2 -агонистов короткого действия), но и по уровню нитритов в дыхательном конденсате (см. рисунок, таблицу).

Наиболее предпочтительным способом терапии по изучаемым параметрам был вариант стартовой терапии с использованием флютиказона пропионата. Этот же вывод следовал и по данным пикфлоуметрии (см. таблицу). Так, значение среднесуточной лабильности бронхов к концу 4-й нед лечения достоверно снижался по сравнению с исходными



* $p < 0,05$ по сравнению с группой 1,

** $p < 0,05$ по сравнению с исходным показателем

Рисунок. Динамика показателя содержания нитритов в дыхательном конденсате при применении различных подходов к стартовой терапии бронхиальной астмы.

Таблица. Динамика клинико-функциональных показателей у пациентов 1-й (стартовая терапия кромогликатом натрия) и 2-й группы (стартовая терапия флутиказона пропионатом)

Критерии эффективности	Эталон	1-я группа			2-я группа		
		Срок исследования			Срок исследования		
		4-я нед	8-я нед	12-я нед	4-я нед	8-я нед	12-я нед
Дневные симптомы*	< 1	0,9	0,5	0,4	0,3	0	0
Ночные симптомы*	< 0,05	0,3	0,2	0,2	0,1	0	0
Потребность в бронхолитиках, дозы/сутки	< 2	1	0,5	0,4	0,1	0	0
Суточная лабильность бронхов, %	< 20	30	25	25	15	10	10
Побочные эффекты препаратов	нет	нет	нет	нет	нет	нет	нет

* средняя оценка по шкале симптомов в сутки.

цифрами только во 2-й группе. По мере продолжения исследования у всех пациентов 2-й группы был достигнут контроль над симптомами астмы по используемым критериям уже через 8 нед исследования, и этот контроль сохранялся в течение следующих 4 нед наблюдения (см. таблицу).

В случае выбора в качестве стартовой терапии кромогликата натрия к окончанию 12 недели лечения контроль над симптомами астмы не был достигнут у 80% испытуемых. Средние показатели количества ночных симптомов и суточной лабильности бронхов превышали эталонные значения, несмотря на положительную динамику по сравнению с исходными данными (см. таблицу). Уровень нитритов в дыхательном конденсате изменялся в течение всего периода наблюдения аналогично с динамикой клинических симптомов (см. рисунок).

В настоящее время определение содержания нитритов в дыхательном конденсате широко используется как высокоинформативный показатель, отражающий активность синтеза оксида азота в эпителиальных клетках дыхательных путей. При atopической бронхиальной астме уровень синтеза оксида азота связан с клинической активностью заболевания и эффективностью противовоспалительной терапии, что позволяет использовать данный показатель для оценки эффективности проводимого лечения [6].

Полученные данные не только демонстрируют ассоциацию концентрации нитритов в дыхательном конденсате с эффективностью базисной противовоспалительной терапии при atopической бронхиальной астме у детей, но и подтверждают возможность использования этого показателя

для характеристики текущего воспаления в отсутствие клинических проявлений болезни, что может быть использовано для профилактики обострений бронхиальной астмы у детей.

Таким образом, можно сделать вывод о большей эффективности режима стартовой терапии с использованием флутиказона пропионата в сравнении с подходом, предлагающим менее агрессивное начало лечения, что подтверждается не только быстрой динамикой уровня контроля над симптомами астмы и улучшением функции легких, но и изменениями важного патогенетического маркера активности atopического воспаления – уровня оксида азота в дыхательных путях. В связи с этим ранняя агрессивная терапия бронхиальной астмы является клинически и патогенетически более оправданной.

Выводы

1. Применение ингаляционных кортикостероидов (флутиказона пропионата в средних дозах в течение 8 нед) в качестве средств стартовой терапии среднетяжелой бронхиальной астмы у детей является предпочтительным по клинико-функциональным показателям по сравнению с кромоном и позволяет добиться клинической ремиссии заболевания.

2. Определение уровня нитритов в дыхательном конденсате может быть использовано для оценки эффективности противовоспалительного лечения бронхиальной астмы у детей.

Литература

1. Бронхиальная астма. Под ред. А.Г. Чучалина. М.: Агар 1997; (2): 400.
2. Barnes P.J., Liew F.Y. Nitric oxide and asthmatic inflammation. Immunol Today 1995; 16: 128.
3. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». М.; 1997.
4. Bateman E. Simplifying Asthma Treatment. Berlin 1999.
5. Ho L.P., Innes J.A., Greening A.P. Nitrite levels in breath condensate of patients with cystic fibrosis is elevated in contrast to exhaled nitric oxide. Thorax 1998; 53: 680–4.
6. Kips J.C., Kharitonov S.A., Barnes P.J. Noninvasive assessment of airway inflammation in asthma. Asthma, Ed. F. Chung, L.M. Fabbri. Eur Respirat Soc J LTD UK. 2003; 164–79.

НАУЧНАЯ ЖИЗНЬ

14 Европейский конгресс по клинической микробиологии и инфекционным болезням

14th European Congress of Clinical Microbiology & Infectious Diseases
1–4 мая 2004 г.

Прага, Республика Чехия

Оргкомитет: ESCMID-Executive Office, PO Box 6, CH-4005 Basel, Switzerland

Телефон: 41-616-867-799

Факс: 41-616-867-798

E-mail: escmid-eo@escmid.org

Первичная помощь 2004

Primary Care 2004

7–8 мая 2004 г.

Бирмингем, Великобритания

Оргкомитет: Sterling Events

Телефон: 01-517-098-979

Факс: 01-517-090-384

E-mail: PC2004@sterlingevents.co.uk

Патология желудочно-кишечного тракта, печени и поджелудочной железы

Gastrointestinal, Liver and Pancreatic Pathology

10–13 мая 2004 г.

Бостон, США

Оргкомитет: CME Office

Телефон: 617-384-8600

Факс: 617-384-8686

E-mail: hms-cme@hms.harvard.edu