

УДК 616.248 – 053.2-08

У.І. Марусик, Н.А. Скращук

ОПТИМІЗАЦІЯ КОНТРОЛЮ ГІПЕРСПРИЙНЯТЛИВОСТІ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ У ШКОЛЯРІВ, ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ

Кафедра педіатрії та дитячих інфекційних хвороб

(зав. – проф. О.К. Колоскова) Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці

Резюме. Двічі сліпим плацебо контрольованим методом досліджено вплив Нуклеїнату на гіперсприйнятливості дихальних шляхів у комплексному лікуванні бронхіальної астми в 98 школярів. За допомогою таблиці випадкових чисел сформовані дві клінічні групи. До першої групи увійшли 47 осіб, які в комплексі базисної терапії приймали Нуклеїнат у дозі 0,25 г на добу протягом 21 дня. Другу групу сформували з 51 дитини, що отримували пла-

цебо за тією ж схемою. Показано, що завдяки використанню Нуклеїнату досягнуте зниження гіперсприйнятливості дихальних шляхів та оптимізацію контролю захворювання, на що опосередковано вказувало зростання ризику виявлення помірної сприйнятливості бронхів до гістаміну.

Ключові слова: діти, бронхіальна астма, гіперсприйнятливості бронхів, Нуклеїнат.

Вступ. Найвність характерних запальних змін, які є основною ланкою патогенезу бронхіальної астми (БА), визначило важливість застосування медикаментозних протизапальних препаратів у лікуванні захворювання [5]. Однак стандартна базисна терапія даної патології в дітей не завжди дозволяє досягти повного контролю [12]. Недостатня ефективність глюкокортикостероїдів, як основних представників протизапальної терапії БА, у ряді випадків [3, 7] зумовила необхідність застосування в дітей нових медикаментів, наприклад Нуклеїнату, які сприяли би полегшенню перебігу даного захворювання. Відомо, що використання аналогів Нуклеїнату в дорослих, хворих на бронхіальну астму, призводить до значного покращання перебігу патології [4, 1]. Враховуючи те, що БА супроводжується хронічним запальним процесом дихальних шляхів, яке проявляється їх виразною реактивністю [2, 9, 8], позитивна динаміка показників гіперсприйнятливості бронхів (ГСБ) є одним із важливих критеріїв ефективності лікування. Проте на сучасному етапі наведене актуальне завдання щодо оптимізації базисної терапії БА та зменшення ознак гіперсприйнятливості бронхів достеменно не вирішені.

Оскільки Нуклеїнат володіє протизапальним ефектом, можна припустити, що застосування цього препарату в комплексі базисної терапії БА в дітей супроводжуватиметься зниженням гіперсприйнятливості бронхів.

Мета дослідження. Покращити контроль бронхіальної астми та досягти зменшення ознак гіперсприйнятливості дихальних шляхів у хворих на бронхіальну астму школярів шляхом використання Нуклеїнату.

Матеріал і методи. В умовах пульмонологічного відділення Обласної дитячої клінічної лікарні №1 м. Чернівці в період ремісії комплексно обстежено 98 дітей шкільного віку, хворих на БА. Дослідження проводилося двічі сліпим рандомізованим плацебо контрольованим методом. Із застосуванням таблиці випадкових чисел хворі розподілялися на дві клінічні групи. До першої (I) клінічної групи увійшли 47 пацієнтів, які в комплексі базисної терапії, складеної відповідно до Глобальної стратегії лікування та профілак-

тики БА (GINA – 2006) [6], з протизапальною метою отримували Нуклеїнат (Реєстраційне посвідчення № UA/2885/01/02 від 17.03.2005 №112), який призначали в середину, у капсулах, один раз на добу, після їжі, у дозі 0,25 г протягом 21 дня. Другу (II) клінічну групу сформували з 51 дитини, які замість Нуклеїнату в комплексі стандартного протизапального лікування отримували плацебо (лактоза) за тією ж схемою.

За статтю, віком, тривалістю захворювання та типом протизапальної терапії групи порівняння вірогідно не відрізнялися. Так, I клінічну групу сформували 32 хлопчики (68,0%) та 15 дівчаток (31,9%). До II групи порівняння увійшли 31 хлопчик (60,8%, $P > 0,05$) та 20 дівчаток (39,2%, $P > 0,05$).

Середній вік пацієнтів основної групи становив $11,7 \pm 0,5$ року, а школярів групи контролю – $12,3 \pm 0,4$ року ($P > 0,05$).

Серед обстежених основної групи переважали діти, що проживають у містах та районних центрах області (68,0%), а в групі контролю реєструвалося 43,1% міських мешканців ($P < 0,05$). Відмінність дітей за місцем проживання підтверджувала випадковість розподілу школярів по групах. Середня тривалість захворювання в клінічних групах порівняння не відрізнялася та становила в середньому $5,5 \pm 0,6$ року. Водночас більше 5 років на БА страждали 57,5% осіб основної групи та 51,0% дітей II групи ($P > 0,05$).

Згідно з класифікацією БА в дітей, наведеній у GINA-2006, контрольована БА траплялася в 5 осіб ($10,6 \pm 4,5\%$), які в комплексі базисної терапії приймали Нуклеїнат, та в 9 школярів групи порівняння ($17,6 \pm 5,3\%$, $P > 0,05$). Частково контрольована астма мала місце в 24 дітей I групи ($51,1 \pm 7,1\%$) та в 32 обстежених ($62,7 \pm 6,8\%$) другої ($P > 0,05$). Неконтрольована БА реєструвалась у 18 ($38,3 \pm 7,1\%$) та 10 ($19,6 \pm 5,5\%$) осіб відповідно ($P < 0,05$).

Окрім загальноприйнятих клінічних досліджень, визначали гіперсприйнятливості дихальних шляхів за допомогою спірографічного дослідження, із використанням портативного калібровочного спірографа „MicroLab” фірми „Micro Medical”. Гіперчутливість бронхів оцінювали за даними провокува-

льної дози гістаміну, яка призводить до зниження ФОВ1 на 20% (PC20H), та кумулятивної дози (PD20H) із застосуванням серійних розведень гістаміну [11]. Гіперреактивність дихальних шляхів відображала дозозалежна крива (ДЗК) [10]. Слід зазначити, що при проведенні провокаційних проб у обстежених дітей не виникало загрозливих ускладнень, які потребували би надання невідкладної допомоги.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою методів варіаційної статистики, використовуючи статистичну програму StatSoft Statistica v5.0. Імовірність збереження виразної гіперсприйнятливості дихальних шляхів у дітей, хворих на БА, виражали як співвідношення шансів (СШ) із зазначенням 95% довірчого інтервалу (95% ДІ). Критичний рівень значимості (p) при перевірці статистичних даних приймали меншим за 0,05.

Результати дослідження та їх обговорення. Аналіз гіперсприйнятливості дихальних шляхів в обстежених пацієнтів показав, що після отриманого лікування виявлено вірогідне підвищення провокуючої концентрації та кумулятивної дози гістаміну в пацієнтів, які в комплексній терапії отримували Нуклеїнат. Натомість, у дітей другої клінічної групи (у комплексі базисної терапії ці хворі отримували плацебо) відмічено несуттєве підвищення гіперчутливості бронхів. Динаміка показників чутливості дихальних шляхів до прямого чинника в тесті з інгаляціями серійних розведень гістаміну до та після лікування наведена в табл. 1.

Відмічено, що в школярів I клінічної групи виражена гіперчутливість бронхів (PC20H < 0,25 мг/мл) траплялась у 15 осіб (31,9±6,7%) на початку лікування та лише в 6 хворих (12,7±4,8%, P < 0,05) після його завершення. Кількість дітей, які в комплексі базисної терапії приймали плацебо, із зазначеною вище гіперчутливістю становила 17 пацієнтів (33,3±6,5%) та 16 осіб (31,3±6,4%, P > 0,05) відповідно. Варто також зазначити, що на початку терапії частина школярів із виразною гіперчутливістю дихальних шляхів у обох клінічних групах вірогідно не відрізнялася, проте після завершення лікування вона вірогідно знизилась у першій клінічній групі порівняно з другою (P < 0,05).

Після завершення лікування в I клінічній групі відмічено вірогідне зниження частки пацієнтів із значенням кумулятивної провокувальної дози гістаміну менше 0,13 мг на відміну від осіб групи контролю. Так, у першій клінічній групі показники PD20H, нижчі від зазначеного рівня, реєструвались у 20 осіб (42,5±7,2%) на початку терапії та лише в 10 хворих (21,2±5,9%, P < 0,05) після її завершення. У групі порівняння вказана чутливість бронхів до гі-

стаміну визначалася у 21 дитини (41,1±6,8%) та у 20 пацієнтів (39,2±6,8%, P > 0,05) відповідно.

Водночас у дітей, які одержували Нуклеїнат у комплексі протизапальної терапії, ознаки гіперчутливості бронхів зменшилися у 70,2% хворих, а в осіб, які приймали плацебо, лише в 41,8% випадків (P < 0,05). Ризик зменшення гіперчутливості дихальних шляхів у пацієнтів I групи виявився майже вчетверо вищим відносно дітей II групи (СШ=3,6; 95% ДІ 1,3-9,3).

Аналізуючи показник гіперреактивності бронхів, за даними дозозалежної кривої, виявлено його вірогідне зниження на фоні комплексного лікування дітей першої групи, на відміну від плацебо-контрольованої групи. Так, у хворих на БА, які в комплексі базисної терапії приймали Нуклеїнат, середні вихідні значення ДЗК становили 1,59±0,11 ум. од., а після завершення лікування – 1,18±0,08 ум. од. (P < 0,01). У пацієнтів другої клінічної групи даний показник практично не змінився та сягав 1,3±0,08 ум. од. і 1,4±0,1 ум. од. (P > 0,05) відповідно. Водночас показники ДЗК, більші за 0,9 ум. од., траплялися в 42 дітей (89,4±4,4%), які вживали Нуклеїнат на початку лікування, та збереглися тільки в 34 осіб (72,4±6,5%, P < 0,01) після його завершення. У групі пацієнтів, які в комплексі протизапальної терапії отримували плацебо, даний показник гіперреактивності бронхів визначався в 36 школярів (70,6±6,3%) та в 38 хворих (74,6±6,1%, P > 0,05) відповідно.

Під впливом проведеної терапії зниження показників дозозалежної кривої в першій клінічній групі реєструвалося в 70,2±7,5% спостережень, тоді як у групі порівняння лише в 41,8±7,6% випадків (P < 0,01). Слід зазначити, що СШ зниження гіперреактивності дихальних шляхів у представників I клінічної групи відносно дітей плацебо-контрольованої групи становило 1,6 (ДІ 95% 0,6-4,0). Зниження гіперсприйнятливості бронхів у школярів, які в комплексі протизапальної терапії отримували Нуклеїнат, пояснювалося ймовірним зменшенням запального процесу в дихальних шляхах [2].

Варто також зазначити, що в пацієнтів I групи, після завершення терапії, значно збільшився ризик виявлення спірографічних показників помірної гіперсприйнятливості бронхів, за даними ФОВ1 (табл. 2).

Таким чином, у школярів, які в комплексній терапії отримували Нуклеїнат, щодо групи контролю відмічалось збільшення ризику виявлення помірної сприйнятливості бронхів до гістаміну як за рахунок гіперчутливості, так і гіперреактивності, що свідчило про покращання контролю бронхіальної астми завдяки залученню до комплексу базисної терапії даного препарату.

Висновки

1. Використання Нуклеїнату в базисній терапії бронхіальної астми в школярів дозволяє істотно покращити контроль захворювання, про що свідчать позитивні спірографічні зрушення, призводить до суттєвого зниження гіперсприйнятливості бронхів, зокрема гіперчутливості дихальних шляхів у 3,6 раза, а їх гіперреактивності – у 1,6 раза.

Таблиця 1

Показники гіперчутливості бронхів у дітей груп порівняння (M±m)

Час обстеження	Показники гіперчутливості бронхів			
	PC20H (мг/мл)		PD20H (мг)	
	I група (n=47)	II група (n=51)	I група (n=47)	II група (n=51)
До лікування	1,3±0,2	1,7±0,3	0,29±0,05	0,37±0,06
Після лікування	2,8±0,5	2,2±0,4	0,6±0,1	0,48±0,1
P	P < 0,05	P > 0,05	P < 0,05	P > 0,05

Таблиця 2

Показники ризику виявлення дітей з помірною гіперсприйнятливостю бронхів до гістаміну (ФОВ1) у I групі порівняно з контрольною

Показники гіперсприйнятливості бронхів	Час обстеження	Показники ризику	
		відносний ризик (95%ДІ)	співвідношення шансів (95%ДІ)
РС20Н більше 0,25 мг/мл	до лікування	1,06 (0,8-1,4)	1,12 (0,4-2,6)
	після лікування	1,97 (1,5-2,4)	3,1 (1,1-8,8)
PD20Н більше 0,08 мг	до лікування	1,02 (0,7-1,3)	1,05 (0,4-2,4)
	після лікування	1,8 (1,4-2,3)	2,8 (1,05-7,7)
ДЗК менше 1,65 ум. од.	до лікування	0,8 (0,6-1,2)	0,79 (0,3-1,7)
	після лікування	1,8 (1,3-2,5)	2,8 (1,2-6,5)

2. Вживання Нуклеїнату підвищує ризик виявлення помірної сприйнятливості бронхів до гістаміну, завдяки, напевно, зменшенню виразності запального процесу в бронхах.

Перспективи подальших досліджень. Оцінити вплив Нуклеїнату в комплексі протизапальної терапії бронхіальної астми в дітей шкільного віку на показники лабільності дихальних шляхів.

Література

1. Андриюк Л.В. Від нуклеїнових кислот до препарату Нуклеїнат / Л.В. Андриюк // Здоров'я України. – 2007. – № 17. – С.2-3.
2. Современная концепция патогенеза бронхиальной астмы у детей / И.И. Балаболкин, И.Е. Смирнов, В.А. Булгакова [та ін.] // Иммунология. Алергология. Инфектология. – 2006. – №1. – С.26-35.
3. Сучасні можливості вибору оптимальної базисної

- терапії бронхіальної астми у дітей / Л.В. Беш, В.І. Бергтрам, І.З. Мушак [та ін.] // Современная педиатрия. – 2006. – 4 (13). – С.24-26.
4. Иммунокорректирующие нуклеиновые препараты и их клиническое применение / [Земков В.М., Передерий В.Г., Земсков В.М., Бычкова Н.Г.]. – К.: Здоров'я, 1994. – 232 с.
 5. Ревякина В.А. Бронхиальная астма у детей / В.А. Ревякина // Леч. врач. – 2005. – №3 – С.65-68.
 6. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. – National Institutes of Health National Heart and Lung and Blood Institute: Revised, 2006. – P.105.
 7. Green R.H. Analysis of induced sputum in adults with asthma: identification of subgroup with isolated sputum neutrophilia and poor response to inhaled corticosteroids / R.H. Green, C.E. Brightling [et al.] // Thorax. – 2002. – Vol.57. – P.875-879.
 8. Paternal Asthma, Mold Exposure, and Increased Airway Responsiveness Among Children With Asthma in Costa Rica / N. P. Ly, M. E. Soto-Quiros, L. Avila [et al.] // Chest. – 2008. – №133(1) – P.107-114.
 9. O'Byrne P. M. Airway Hyperresponsiveness / P. M. O'Byrne, M. D. Inman // Chest. – 2003. – №123. – P.411-416.
 10. Differences in airway responsiveness between children and adult living in the same environment: an epidemiological study in two regions of New South Wales / J.K. Peat, E.J. Grey, C.M. Mellis [et al.] // Eur. Respir. J. – 1994. – №7. – P.1805-1813.
 11. Determinants of airway responsiveness to histamine in children / S.W. Turner, L.J. Palmer, P.J. Rye [et al.] // Eur. Respir. J. – 2005. – №25. – P.462-467.
 12. Assessment of asthma severity and asthma control in children / B.P. Yawn, S.K. Brenneman, F.C. Allen-Ramey [et al.] // Pediatrics. – 2006. – Vol. 118, №1. – P.322-329.

ОПТИМИЗАЦИЯ КОНТРОЛЯ ГИПЕРВОСПРИИМЧИВОСТИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У ШКОЛЬНИКОВ, БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

У.И. Марусык, Н.А. Скрашчук

Резюме. Дважды слепым плацебо контролируемым методом проведено исследование влияния Нуклеината на гипервосприимчивость дыхательных путей в комплексном лечении бронхиальной астмы у 98 школьников. С помощью таблицы случайных чисел было сформировано две клинические группы. В первую клиническую группу вошли 47 больных, которые в комплексе базовой терапии принимали Нуклеинат в дозе 0,25 г в сутки в течение 21 дня. Вторую группу сформировали 51 школьник, которые получали плацебо. Показано, что благодаря использованию Нуклеината достигнуто снижение гипервосприимчивости дыхательных путей, а также оптимизации контроля этого заболевания, на что косвенно указывал прирост риска выявления умеренной восприимчивости бронхов к гистамину.

Ключевые слова: дети, бронхиальная астма, гипервосприимчивость бронхов, Нуклеинат.

OPTIMIZATION OF CONTROLLING BRONCHIAL HYPERRESPONSIVENESS OF SCHOOL AGE CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA

U.I. Marusyk, N.A. Skrashchuk

Abstract. The effect of Nucleinat on the bronchial hyperresponsiveness in 98 school age children with bronchial asthma has been studied by means of a double-blind placebo-controlled method. Two clinical groups have been formed with the help of the table of accidental numbers. The first clinical group included 47 children who took Nucleinat in a dose of 0,25 g per day during 21 days. The second clinical group was formed of 51 children who took placebo for the same scheme. It has been shown that thanks to the use of Nucleinat a reduction of airway hypersensitivity and optimization by disease control has been achieved, which has been indirectly evidenced by an increasing risk of detecting a moderate bronchial responsiveness to histamine.

Key words: children, bronchial asthma, bronchial hyperresponsiveness, Nucleinat.

Рецензент – проф. Т. В. Сорокман

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

© У.И. Марусык, Н.А. Скрашчук, 2010

Buk. Med. Herald. – 2010. – Vol. 14, №3 (55). – P.39-41.

Надійшла до редакції 25.05.2010 року