

Содержание метаболитов оксида азота в конденсате выдыхаемого воздуха у детей с острым обструктивным бронхитом и бронхиальной астмой на фоне нестероидной комбинированной терапии с включением Беродуала и Лазолвана

1 – ФГОУ ВПО "Институт Федеральной службы безопасности Российской Федерации": 603163, Нижний Новгород, Казанское ш., 2;

2 – ФГУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России: 105077, Москва, ул. 11-я Парковая, 32, корп. 4

T.I.Eliseeva, S.K.Soodaeva, A.V.Prakhov

Concentrations of nitric oxide metabolites in exhaled breath condensate of children with acute obstructive bronchitis and bronchial asthma under non-steroid combined therapy with Berodual and ambroxol

Summary

This study was aimed at investigation of changes in total concentration of nitric oxide metabolites (NOM) in the exhaled breath condensate of children with bronchial obstruction under the treatment with Berodual and ambroxol and not using corticosteroids. NOM total concentration in BAC of 10 patients was measured with Griss-Ilosvay's photometric method modified by Klimanov and Soodaeva. Additionally, severity of bronchial obstruction was evaluated using the ACQ test (daily and weekly) and FEV₁ measurements (in percentage of predictive values). Combined therapy with Berodual and ambroxol has led not only to regression of clinical signs and symptoms and to increase in FEV₁ but also in a significant decrease in NOM total concentration in BAC. This could reflect a reduction in the airways inflammation and possible influence of this combined therapy on pathogenesis of the disease.

Key words: atopic bronchial asthma, children, exhaled breath condensate, nitric oxide metabolites, ambroxol, Berodual.

Резюме

Целью исследования явилось изучение динамики суммарного содержания метаболитов оксида азота (МОА) в конденсате выдыхаемого воздуха (КВВ) у детей с симптомами бронхиальной обструкции на фоне терапии с включением Беродуала и Лазолвана, но с исключением глюкокортикостероидов. У 10 пациентов с симптомами бронхиальной обструкции, получавших комбинированную симптоматическую терапию ипратромиума бромидом / фенотеролом (Беродуал) и амброксолом (Лазолван), определяли суммарное содержание МОА в КВВ фотометрическим методом Грисса–Илловсая в модификации Климанова–Соодаевой, выраженность симптомов обструкции – с использованием теста АСК (дневная и недельная шкалы), оценку внешнего дыхания – на основании показателя объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁, %_{долж.}). Применение комбинированной терапии с включением ипратромиума бромида / фенотерола и амброксола сопровождается не только регрессией клинических симптомов и приростом ОФВ₁, но и достоверным снижением суммарного содержания МОА в КВВ. Это может отражать редукцию воспаления в дыхательных путях пациентов и свидетельствовать о возможном влиянии указанной комбинации препаратов на патогенез.

Ключевые слова: atopическая бронхиальная астма, дети, конденсат выдыхаемого воздуха, метаболиты оксида азота, амброксол, Беродуал.

Среди заболеваний, протекающих с синдромом бронхиальной обструкции, особое место в детской и подростковой популяции занимают острый обструктивный бронхит (ООБ) и бронхиальная астма (БА), имеющие сходные клинические и патогенетические черты. Однако если основу патогенеза БА составляет аллергическое воспаление, локализующееся в респираторном тракте, то при ООБ у детей преобладают инфекционно-зависимые воспалительные процессы. У некоторых пациентов четкой дифференциации между данными нозологическими формами провести не удастся. Так, обострения БА могут провоцироваться не только контактом с аллергенами, но и инфекционным воздействием (вирусы, ати-

пичные пневмотропные возбудители), а у части пациентов с диагнозом ООБ имеется отягощенный семейный анамнез по атопии [1]. Подходы к медикаментозной терапии ООБ и обострения БА однотипны и заключаются в применении бронхорасширяющих препаратов (β_2 -агонистов, М-холинолитиков, ксантиновых производных, комбинированных препаратов), муколитических средств, в более тяжелых случаях – глюкокортикостероидов, и по показаниям – в проведении этиотропной терапии [1].

Особое место в лечении обострений БА и купировании эпизодов ООБ у детей занимает комбинированный препарат Беродуал® (Берингер Ингельхайм), представляющий собой сочетание β_2 -агониста фено-

терола и М-холинолитика ипратропиума бромида, что обеспечивает воздействие как на парасимпатикотонические, так и на симпатикотонические механизмы бронхоконстрикции. Это лекарственное средство используется в педиатрической практике преимущественно в форме ингаляций через небулайзер. Высокую клиническую эффективность демонстрирует сочетание небулайзерного введения в дыхательные пути растворов ипратропиума бромида / фенотерола и амброксола гидрохлорида (Лазолван®; Берингер Ингельхайм), обладающего муколитическими и мукорегулирующими свойствами. Целью данной сочетанной терапии является купирование симптомов, так и влияние на патогенез бронхообструкции с позиций оптимизации свойств мокроты и потенцирования работы мукоцилиарного клиренса. Клинические наблюдения демонстрируют, что у части пациентов такая терапия приводит к довольно быстрой редукции симптомов как при БА, так и при ООБ. Это свидетельствует о высоком терапевтическом потенциале данного фармакологического сочетания. Необходимо более детальное исследование его возможного влияния на воспалительный процесс в респираторном тракте, являющийся патогенетической основой бронхиальной обструкции как при БА, так и при ООБ у детей.

Среди методов, наиболее корректно характеризующих респираторное воспаление, особое значение имеет детекция метаболитов оксида азота (МОА) в конденсате выдыхаемого воздуха (КВВ) [2]. Если исследования этого процесса при БА в настоящее время весьма востребованы, то при ООБ у детей они единичны. Следует отметить, что проведено и совсем немного исследований по изучению динамики содержания метаболитов оксида азота в КВВ в процессе проведения "симптоматической терапии", включающей в себя сочетание ипратропиума бромида / фенотерола и амброксола. Однако подобные исследования позволили бы оценить динамику респираторного воспаления при терапии такого рода у описываемого контингента больных.

Цель настоящей работы – изучить динамику суммарного содержания МОА в КВВ у детей с симптомами бронхиальной обструкции на фоне нестероидной комбинированной терапии, предполагающей применение ипратропиума бромида / фенотерола и амброксола.

Материалы и методы

Исследование выполнено на базе МЛПУ ДКГБ № 1 г. Нижнего Новгорода и клиники Нижегородской государственной медицинской академии "Александрия". Всего было обследовано 10 детей с симптомами бронхиальной обструкции. У 7 пациентов была диагностирована БА atopического генеза (5 мальчиков и 2 девочки в возрасте от 6 до 17 лет, средний возраст – $10,2 \pm 3,8$ года). У 3 детей был выявлен ООБ (1 мальчик и 2 девочки в возрасте 5–6 лет). Эпизод бронхиальной обструкции у каждого из этих детей был первым, признаков атопии выявлено не было, се-

мейный анамнез по аллергологическим заболеваниям был не отягощен. Уровень иммуноглобулина E (IgE) у пациентов с БА составил в среднем $327,8 \pm 2,5$ Me / мл, уровень IgE у больных ООБ – $53,3 \pm 13,1$ Me / мл.

Диагноз БА верифицировали с учетом рекомендаций Национальной программы "Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика" [3]. Верификация диагноза ООБ проводилась в соответствии с критериями, изложенными в "Рабочей классификации основных клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей" [4].

Клиническая оценка выраженности бронхиальной обструкции проводилась с использованием теста *Asthma control questionnaire* (ACQ) в двух его вариантах: *ACQ weekly* ("ACQ-неделя"), позволяющем оценить выраженность симптомов заболевания за предшествующую неделю, и *ACQ diary* ("ACQ-дневник") – дневнике симптомов заболевания, позволяющем своевременно отслеживать динамику клинического состояния пациентов [5].

Сбор КВВ выполнялся в утренние часы с использованием устройства *R-tube* (*Respiratory Research*, США), исключающего загрязнение собираемого конденсата слюной. Определение суммарного содержания стабильных МОА в КВВ проводили фотометрическим методом Грисса–Илосвая в модификации И.А.Климанова и С.К.Соодаевой [2, 6].

Статистический анализ выполнен с использованием пакета программ *Statgraphic plus*. Данные представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее, m – среднеквадратичное отклонение. Достоверность различий оценивалась с использованием парного t -критерия Стьюдента (далее $t_{\text{парн.}}$), достоверными считались результаты при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Пациенты с ООБ были осмотрены и обследованы на 2–3-й день заболевания. При этом им уже проводилась терапия с использованием вышеуказанной комбинации препаратов, назначенной ранее амбулаторно врачом-педиатром. Все дети отмечали положительную динамику в ходе проводимой терапии, вследствие чего принципиальных изменений в лечении не вносилось. Повторный осмотр и обследование были выполнены через 7–10 дней.

Среди пациентов с БА у 4 детей обострение заболевания было спровоцировано острой респираторной вирусной инфекцией, при этом в период, предшествующий обострению БА, данные пациенты не получали базисной противовоспалительной терапии. У 2 детей диагноз БА был установлен впервые (в анамнезе – повторные эпизоды бронхиальной обструкции, отягощенный семейный анамнез по атопии и БА, выявленная сенсibilизация к аэроаллергенам, повышенный уровень IgE). У 1 пациентки БА имела интермиттирующий характер, последнее предшествующее обострение было зарегистрировано 3 года назад (ремиссия БА в течение последних 3 лет), и у 1 больного – подростка 17 лет – отсутствие

Таблица 1

Значения теста ACQ (баллы) у обследованных детей в начале терапии и на 7–10-й день наблюдения

	"ACQ-дневник"		"ACQ-неделя"	
	Начало терапии	7–10-й день терапии	Начало терапии	7–10-й день терапии
<i>M ± m</i>	0,90 ± 0,67	0,14 ± 0,26	2,16 ± 0,93	0,28 ± 0,33
<i>min-max</i>	0,20–2,20	0,00–0,80	0,60–3,20	0,00–1,00
Статистические критерии	<i>t</i> _{парн.} = 3,54; <i>p</i> = 0,0063		<i>t</i> _{парн.} = 5,95; <i>p</i> = 0,0002	

применения базисной терапии было обусловлено низким уровнем комплаенса. Еще у 3 детей обострение БА было спровоцировано цветением деревьев. Предсезонной подготовки данные пациенты не получали (диагноз поллиноза и пыльцевой БА также был установлен впервые). Среди симптомов обострения заболевания в период 1-го осмотра у всех пациентов превалировал кашель.

В табл. 1 представлена динамика респираторных симптомов (оценка по шкалам ACQ) на фоне примененной комбинированной терапии в дебюте заболевания и на 7–10-й день лечения.

Приведенные данные свидетельствуют, что в ходе терапии у обследованных пациентов отмечена достоверная редукция симптомов бронхиальной обструкции – как при использовании теста "ACQ-дневник", так и теста "ACQ-неделя". Это отражает эффективность примененной комбинации для коррекции симптомов бронхиальной обструкции.

Следует также отметить, что в данном исследовании в начале наблюдения выраженность симптомов при оценке "ACQ-дневник" у пациентов с ООБ была несколько выше, чем у пациентов с БА, – 1,5 ± 0,8 и 0,7 ± 0,5 балла соответственно; *p* = 0,075. К 7–10-му дню терапии выраженность симптомов была сопоставима: 0,13 ± 0,23 балла у пациентов с ООБ и 0,14 ± 0,30 балла у больных БА (*p* = 0,96), что отражало практически полную редукцию симптомов при ООБ и в большинстве случаев БА (рис. 1 и 2).

Редукция симптомов сопровождалась приростом функциональных показателей: так, объем форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁) в дебюте терапии составил в среднем 69,5 ± 9,3 % от должного, на 7–10-й день терапии – 92,3 ± 9,5 % от должного, *p* = 0,01.

Динамика суммарного содержания МОА в КВВ представлена в табл. 2. Представленные данные свидетельствуют о том, что на фоне проводимой терапии наряду с нивелированием симптомов и ростом ОФВ₁ у обследованных детей отмечается достоверное уменьшение суммарного содержания МОА в КВВ с 8,66 ± 1,42 до 6,35 ± 1,78 мкмоль / л, что может отражать снижение выраженности респираторного воспаления.

У пациентов с ООБ средний уровень суммарного содержания МОА в КВВ в дебюте терапии составил 8,80 ± 0,17 мкмоль / л, на фоне купирования симптомов снизился практически до нормы и составил в среднем 5,57 ± 0,75 мкмоль / л. У пациентов с БА суммарное содержание МОА в дебюте терапии достигало 8,60 ± 1,73 мкмоль / л, на 7–10-й день терапии – 6,69 ± 2,05 мкмоль / л, что несколько выше нормы (> 6,0 мкмоль / л). Анализ индивидуальных показателей суммарного содержания МОА в КВВ у пациентов с БА продемонстрировал, что у 2 детей в возрасте 6 лет суммарное содержание МОА в КВВ снизилось до нормальных значений (4,7 мкмоль / л и 3,5 мкмоль / л). У остальных 5 пациентов с БА уровень МОА и на фоне купирования симптомов оставался > 6,0 мкмоль / л, хотя и снизился по сравнению с исходными показателями. Более детально приведенные результаты проиллюстрированы на рис. 3.

Заключение

Представленные результаты свидетельствуют, что комбинация фармакологических препаратов с включением ипратропиума бромид / фенотерола и амброксола обладает выраженным терапевтическим

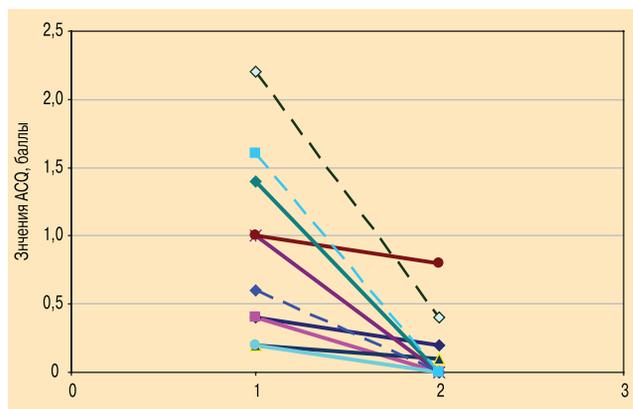


Рис. 1. Динамика значений теста "ACQ-дневник" у пациентов с БА и ООБ
Примечание: БА – сплошная линия; ООБ – пунктирная линия.

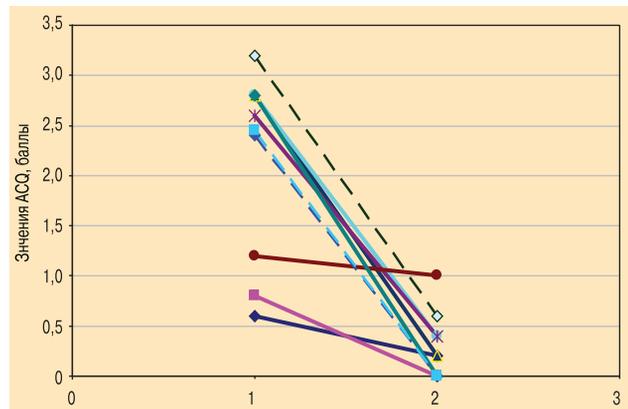


Рис. 2. Динамика значений теста "ACQ-неделя" у пациентов с БА и ООБ
Примечание: БА – сплошная линия; ООБ – пунктирная линия.



Беродуал® Н

фенотерол 50 мкг + ипратропий бромид 20 мкг

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДВОЙНОГО ДЕЙСТВИЯ

Оптимальный выбор при бронхиальной обструкции различной этиологии

Быстрое и длительное действие за счет двух компонентов, влияющих на два независимых механизма бронхообструкции

Расширенный спектр применения, включающий бронхиальную астму, хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), либо их сочетание у одного больного

Безопасный клинический профиль за счет снижения дозы симпатомиметика



**Включен
в федеральный
перечень ЖНВЛС**



Номер и дата регистрационного удостоверения
П № 013312/01 от 01.10.2007.

на правах рекламы

ООО «Берингер Ингельхайм»
125171, РФ, Москва, Ленинградское шоссе, д. 16 А, стр. 3
Тел.: +7 (495) 544 50 44
Факс: +7 (495) 544 56 20



Boehringer
Ingelheim

Таблица 2
Суммарное содержание МОА в КВВ (мкмоль / л) у 10 обследованных детей в дебюте терапии и на 7–10-й день наблюдения

	Начало терапии	7–10-й день терапии
$M \pm m$	8,66 ± 1,42	6,35 ± 1,78
min–max	5,0–10,2	3,50–9,60
Статистические критерии	$t_{\text{парн.}} = 4,82; p = 0,0009$	

эффектом, заключающимся в значительной редукции симптомов бронхиальной обструкции и восстановлении параметров внешнего дыхания у пациентов с ООБ и обострением БА. Следует также отметить, что у всех обследованных детей в ходе лечения снижалась суммарная концентрация МОА в КВВ. При этом у пациентов с ООБ на фоне проведенной терапии данный показатель достиг уровня нормальных значений ($\leq 6,0$ мкмоль / л). Среди пациентов с БА снижение содержания МОА в КВВ до нормы было зарегистрировано у 2 детей, сохранение повышенного уровня МОА – у 5 детей. В целом это может свидетельствовать об определенной редукции воспаления в респираторном тракте в процессе комбинированной симптоматической терапии с применением ипратропиума бромид / фенотерола и амброксола у пациентов с бронхиальной обструкцией, однако у большинства детей с БА нивелирование клинических симптомов не сопровождалось норма-

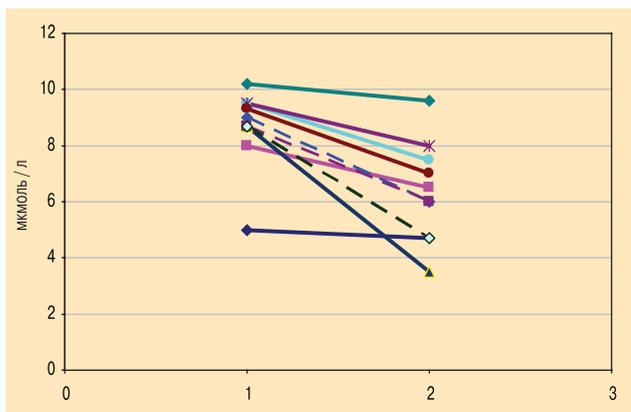


Рис. 3. Динамика суммарного содержания метаболитов оксида азота в КВВ у пациентов с БА и ООБ на фоне комбинированной терапии

Примечание: БА – сплошная линия; ООБ – пунктирная линия.

лизацией содержания МОА в КВВ. Представляется необходимым дальнейшее изучение данного феномена и потенциальной возможности его использования как дополнительного теста дифференциальной диагностики БА и ООБ. С одной стороны, сохранение повышенной концентрации МОА у пациентов с БА на фоне редукции клинических симптомов можно расценить как компенсаторное, учитывая бронходилатирующие эффекты оксида азота и его возможный вклад в формирование клинического благополучия. С другой стороны, это может свидетельствовать о необходимости проведения деликатной базисной противовоспалительной терапии у таких пациентов.

Литература

1. Мизерницкий Ю.Л., Кузнецова А.В. Современные подходы к терапии острой бронхиальной обструкции у детей. *Практ. мед.* 2008; 31 (7): 48–51.
2. Соодаева С.К., Климанов И.А. Изменение маркеров оксидативного стресса при атопии и современные методы коррекции окислительного метаболизма. *Атмосфера. Пульмонология и аллергология.* 2009; 3: 47–50.
3. Национальная программа "Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика". М.: "Русский врач"; 2008.
4. Генне Н.А., Розина Н.Н., Волков И.К., Мизерницкий Ю.Л. Рабочая классификация основных клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей. *Трудный пациент* 2009; 7 (1–2): 35–39.
5. Juniper E.F., Gruffydd-Jones K., Ward S., Svensson K. Asthma control questionnaire in children validation, measurement properties, interpretation. *Eur. Respir. J.* 2010; 7: Published online.
6. Климанов И.А. Изучение метаболизма оксида азота при бронхиальной астме: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2006.

Информация об авторах

Елисеева Татьяна Ивановна – к. м. н., доцент кафедры детских болезней Института ФСБ РФ; тел.: +7-920-291-15-87; e-mail: eliseevati@yandex.ru

Соодаева Светлана Келдибековна – д. м. н., проф., зав. лабораторией клинической и экспериментальной биофизики ФГУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России; тел.: (495) 465-52-64; e-mail: soodaeva@mail.ru

Прахов Андрей Валерьевич – д. м. н., проф., начальник кафедры детских болезней Института ФСБ РФ; тел.: +7-915-958-57-38

Поступила 14.11.11

© Коллектив авторов, 2012

УДК [616.248+616.233-002.1]-053.2-07:616.24-008.7-074