

А.Б.Малахов, С.А.Макарова, М.А.Малахов, В.С.Мальшев, Н.А.Селиверстова

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ В ЛЕЧЕНИИ БРОНХООБСТРУКТИВНОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ

Ивановская государственная медицинская академия,
детская клиническая больница скорой помощи, Владимир

NEW ABILITIES IN TREATMENT OF BRONCHOOBSTRUCTIVE SYNDROME IN CHILDREN

A.B.Malakhov, S.A.Makarova, M.A.Malakhov, V.S.Malyshev, N.A.Seliverstova

Summary

The authors performed an opened randomized study of therapeutic efficacy of various medications for bronchoobstructive syndrome (BOS) treatment in different aged children. Sixty nine children aged from 1.5 months to 8 years were observed; they were divided into 2 groups equal in age, demographic and functional parameters according to medications received. Each of the groups was divided into subgroups according to BOS severity. The medications efficacy was scored for the patients' general status, dyspnoea, cough, wheezing, the lung auscultation and for visual and mathematical characteristics of bronchophonogram which are objective parameters.

The data obtained evidence that the inhaled nebulized therapy with the modern bronchodilating drugs, such as Berotec, Salgim, ipratropium bromide, Berodual is effective in most cases (more than 97%): clinical symptoms were solved, the patients' general status and lung function parameters became normal confirmed by normal values of bronchophonography. The nebulized therapy with ipratropium bromide (Atrovent) was reliably shown to be optimal for BOS treatment in infants in term of tolerability, efficiency and safety.

Резюме

Авторами проведено открытое рандомизированное исследование терапевтической эффективности разных медикаментозных комплексов при лечении бронхообструктивного синдрома (БОС) у детей различных возрастных групп. Под наблюдением находилось 69 детей в возрасте от 1,5 мес до 8 лет, которые в зависимости от получаемых медикаментозных комплексов были разделены на 2 группы, идентичные по возрастно-демографическим и функциональным показателям. В каждой группе были выделены подгруппы соответственно степени тяжести БОС. Эффективность лекарственных средств оценивалась (в баллах) по субъективной выраженности клинических симптомов (общее состояние, одышка, кашель, дистанционные хрипы, аускультативная картина в легких), а также по объективному критерию — визуальной и математически рассчитанной характеристике бронхофонограммы.

Полученные данные свидетельствуют о том, что ингаляционная небулайзерная терапия современными бронхолитическими средствами (беротек или сальгим, ипратропиум бромида, беродуал) является в большинстве случаев (более 97%) эффективной: купировались клинические симптомы при нормализации общего состояния пациентов и восстановлении функции внешнего дыхания, подтвержденного нормальными показателями бронхофонографии. Достоверно показано, что небулайзерная терапия ипратропиума бромидом (атровент) оптимальна при лечении БОС у детей раннего возраста с точки зрения эффективности, переносимости и безопасности.

Респираторные заболевания имеют наибольший удельный вес в структуре инфекционной заболеваемости детей (по данным официальной статистики от 50 до 73%). Известно, что часто болеющие респираторными инфекциями дети составляют группу риска по развитию бронхитов, бронхиолитов, включая их обструктивные формы. В последние годы наблюдается смещение начала обструктивных состояний нижних дыхательных путей на более ранний возраст. Повторные эпизоды бронхиальной обструкции в этом возрасте могут усугублять бронхиальную гиперреактивность и создают

предпосылки для развития генерализованной реакции повышенной чувствительности с формированием рецидивирующих форм бронхитов и бронхиальной астмы. Исходя из этого, поиск оптимальных медикаментозных средств, восстанавливающих в короткие сроки нарушенную проходимость бронхов, является весьма актуальной проблемой для педиатров-пульмонологов. По современным представлениям, средствами первой линии при купировании БОС, согласно его основным патогенетическим механизмам, должны быть β_2 -агонисты короткого действия и/или антихолинергические

Дизайн проведенного исследования

Отбор	Рандомизация 1	Калибровочная доза	Рандомизация 2	Сравнительная оценка медикаментозных комплексов
Состояние здоровья (БОС)	Произвольная выборка	Алгоритм неотложной терапии	Балансировка групп по нозологической форме	Атровент Беродуал + базисные средства Эуфиллин
Возраст	Балансировка групп по полу, тяжести БОС			Эуфиллин + преднизолон

препараты. Известно также, что эффективность лечения зависит не только от того, какие медикаментозные средства назначались при БОС, но и какой способ их доставки применялся. Ингаляционный путь введения наиболее целесообразен при лечении заболеваний респираторной системы, однако дозированные аэрозольные ингаляторы бронхолитиков не всегда удается использовать у детей раннего возраста, даже при наличии маски или спейсера.

В связи с этим в последнее время широкое распространение в неотложной помощи БОС независимо от его генеза получает небулайзерная терапия. К преимуществам последней относятся простота и удобство выполнения, отсутствие необходимости координации вдоха и ингаляции, получение аэрозоля с оптимальной величиной частиц менее 5 мкм, создание высокой депозиции лекарственного вещества в дыхательных путях. Однако до настоящего времени небулайзерная терапия в педиатрической практике используется недостаточно широко. В данной работе приведен анализ эффективности небулайзерной терапии современных бронхолитиков у детей раннего возраста при купировании БОС различного генеза в условиях стационара. Программа исследования представлена в табл. 1

Под наблюдением находилось 69 детей доставленных в детскую клинику скорой помощи по поводу обструктивного синдрома с февраля по май 2001 г. В возрастном аспекте преобладали дети раннего возраста (табл. 2), у которых БОС, как правило, имел тенденцию к рецидивам. Развившееся нарушение бронхиальной проходимость у наблюдаемых детей было обусловлено в 48,9% случаев (37 детей) обструктивным бронхитом, бронхиолитом у 18 пациентов и обострением бронхиальной астмы в 20,3% случаев

Таблица 2

Распределение включенных в исследование детей по возрасту (n=69)

Возраст	0—3 мес	4—6 мес	7—12 мес	13—23 мес	2 года—6 лет	Старше 6 лет
Число больных	4	9	18	16	17	5

(14 детей). Верификация диагноза проводилась по комплексу общепринятых критериев: все дети при поступлении имели явные признаки бронхиальной обструкции (экспираторную одышку, малопродуктивный кашель, диффузные физикальные изменения в легких при аускультации). Выраженность клинических симптомов БОС оценивали по 4-балльной шкале (табл. 3). Нарушения бронхиальной проходимость были подтверждены объективными функциональными методами (бронхофонография и/или спирометрия). Для проведения анализа эффективности лечения пациенты были разделены на 2 группы: 1-ю составили 48 детей, у которых терапия БОС проводилась современными медикаментозными комплексами (атровент или беродуал + базисные противовоспалительные средства). Пациенты 2-й группы (21) получали традиционный комплекс, основу которого составлял эуфиллин или эуфиллин в сочетании с парентеральным введением преднизолона. При назначении терапии учитывалась степень выраженности синдрома бронхиальной обструкции по клиническим симптомам и функциональным изменениям на бронхофонограмме или спирограмме. По степени тяжести 52 (75,4%) ребенка имели обструктивный синдром средней степени тяжести, ос-

Таблица 3

Оценка клинических симптомов БОС (в баллах)

Балл	Дневные симптомы	Ночные симптомы
0	Отсутствуют	Отсутствуют
1	Кратковременные, быстро исчезают	Появляются при пробуждении, не вызывают раннего пробуждения
2	Кратковременные, повторяются в течение дня	Вызывают пробуждение среди ночи или раннее пробуждение
3	Большую часть дня не нарушают активность ребенка	Вызывают пробуждение 2 раза и более за ночь
4	Выражены большую часть дня, нарушают нормальную активность ребенка	Значительно нарушают сон

		Тяжелый БОС
		многократные через небулайзер
Легкий БОС	Среднетяжелый БОС	беродуал каждые 4-6 ч
однократные	повторные через небулайзер	стероиды паренте- рально или через небулайзер
бронхолитики (атровент или β_2 -агонисты)	беродуал каждые 6 ч	зуфилли 5-8 мг/кг внутривенно капельно каждые 8 ч

Рис.1. Алгоритмический подход к ингаляционному лечению БОС.

тальные (24,6%) — тяжелый. Алгоритм неотложной помощи и последующей интенсивной терапии наблюдаемых детей представлен на рис.1.

Ингаляции лекарственных средств у детей 1 группы проводились с помощью небулайзеров *Pari Junior Boy* (Германия), максимально приспособленных для низких объемов дыхания детей раннего возраста. Для небулайзерной терапии использовались специальные растворы бронхолитиков, не вызывающие повреждения слизистой бронхов и альвеол, а аэрозольные частицы,

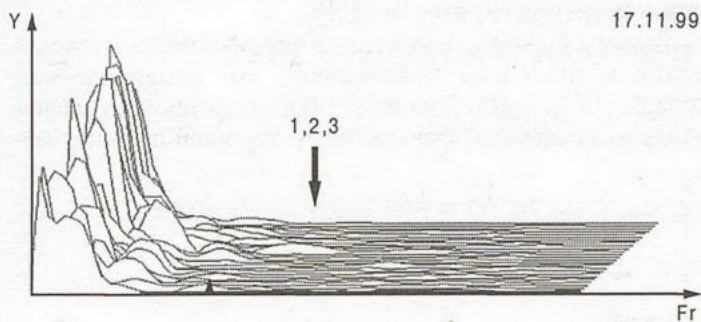


Рис.2. Пример бронхофонограммы ребенка Ч., первый день лечения с бронхиальной обструкцией средней тяжести.

1 — звуковые колебания фиксируются в высокочастотной области (выше 5 кГц),
2 — звуковые колебания фиксируются постоянно, 3 — амплитуда звуковых коле-

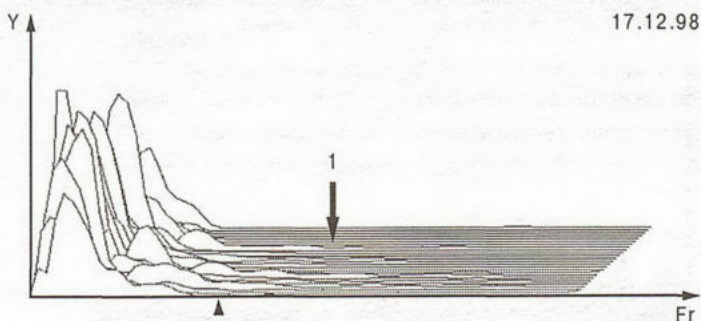


Рис.3. Пример бронхофонограммы ребенка Д., 3-й день лечения с обструктивными нарушениями легкой степени.

1 — звуковые колебания невысокой амплитуды фиксируются в высокочастотной области (выше 5 кГц).

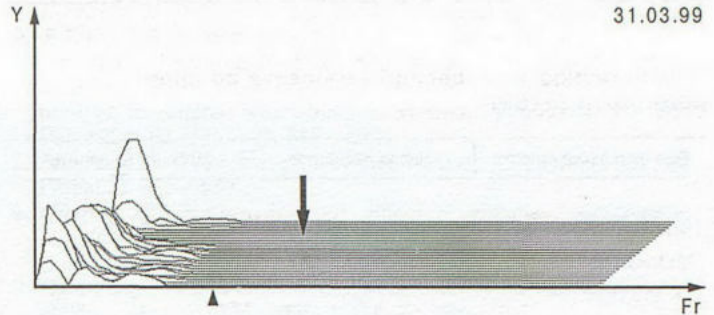


Рис.4. Пример бронхофонограммы ребенка П., 6-й день болезни без обструктивных нарушений.

1 — звуковые колебания не фиксируются в высокочастотной области (выше 5 кГц).

которых сохраняли все терапевтические свойства лекарственного вещества. Атровент (ипратролиума бромид) назначали, как правило, в дозе 10—12 капель на ингаляцию 3—4 раза в сутки. Беродуал (ипратролий/фенотерол) у детей до года 1—2 капли на 1 кг на ингаляцию до 4 раз в сутки, после года 10—15 капель 3—4 раза в день. Порядок и объем терапии БОС зависел от степени тяжести и всегда подчинялся следующим общим принципам:

- оценивалось состояние больного и проводилась балльная оценка выраженности симптомов,
- уточнялось ранее проводимое лечение (количество доз бронхолитиков, путь их введения и время, прошедшее с момента последнего приема),
- объем терапии соответствовал тяжести бронхиальной обструкции (см. алгоритм). В динамике наблюдения тяжесть могла быть пересмотрена,
- мониторировались клинические симптомы и параметры бронхофонографии и/или спирометрии (исходно, на фоне терапии в 1, 3—5 и 7—10-й дни).

В случае легкой выраженности БОС на догоспитальном этапе больным назначался β -агонист короткого действия в виде дозированного аэрозоля с помощью аэроочамбера или другого спейсера. При необходимости ингаляции повторяли с помощью небулайзера раствором атровента.

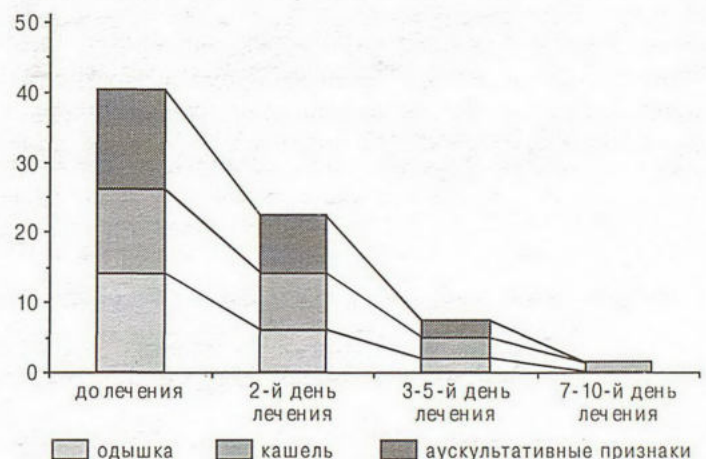


Рис.5. Динамика основных клинических симптомов на фоне лечения атровентом.

Таблица 4

Эффективность ингаляций атровента со слов родителей (n=69)

Оценка эффективности	Число пациентов	Процент пациентов
Полное	56	81,2
Частичное	13	18,8
Отсутствует	—	—

При нестабильном состоянии и недостаточном эффекте больного госпитализировали и дальнейшее лечение проводили согласно выше приведенного алгоритма (рис.4). Основным раствором для небулирования в этом случае был комплексный препарат беродуал.

При углубленном анализе основных параметров у большинства больных (68,3%) со среднетяжелым течением БОС симптомы обструкции были купированы к 3—5-му дню. Однако при полном регрессе клинических симптомов на бронхофонограмме (рис.2,3,4) нарушения бронхиальной проходимости сохранялись более длительно, что требовало продолжения бронхолитической терапии еще 4—5 дней.

У пациентов с тяжелыми проявлениями бронхиальной обструкции клинические симптомы подвергались обратной динамике медленней. Почти у половины наблюдаемых (47,5%) к 3-му дню наблюдалось уменьшение симптомов до 3—4 баллов, а к 5—7-му дню клинические показатели были выражены 1—2 баллами. Аускультативные изменения в легких в этот период не выявлялись. Однако на бронхофонограмме, как правило, нарушения легкой бронхиальной проходимости регистрировались до 10-го дня болезни. На рис.5 представлена в обобщенном виде динамика основных клинических симптомов на фоне небулайзерной терапии БОС различной степени тяжести.

Ретроспективно проведена оценка переносимости и эффективности небулайзерной терапии бронхолитиков (атровент, беродуал) у детей 1-й группы (табл.4,5,6).

Следует отметить, что, по мнению родителей и врачей, эффективность небулирования указанными растворами достаточно высока. Так, в 97,2% случаев врачи регистрировали результат лечения как “отличный” или “хороший”. В то же время имеет место хорошая переносимость антихолинергических препаратов (95,6% не отмечали побочных эффектов или нежелательных реакций).

Таблица 5

Врачебная оценка небулайзерной терапии БОС (n=69)

Оценка эффективности	Число пациентов	Процент пациентов
Отличная	36	52,2
Хорошая	31	44,9
Низкая	2	2,9

Таблица 6

Врачебная оценка переносимости (n=53)

Оценка переносимости	Число пациентов	Процент пациентов
Хорошая	66	95,6
Удовлетворительная	3	4,4
Плохая	—	—

Нами проведен также сравнительный анализ симптомов и изменений на бронхофонограмме у детей 2-й группы на фоне парентерального введения при БОС эуфиллина в сочетании последнего с преднизолоном. Отчетливой достоверной разницы по совокупности клинических симптомов не наблюдалось. Однако длительность изменений (в баллах) была более выражена при терапии эуфиллином (приблизительно в 1,3 раза, а нарушения проходимости бронхов на бронхофонограмме у детей этой группы была в 1,6 раза выше, чем в 1-й группе (рис.6,7)).

Обращает на себя внимание и факт значительного процента побочных эффектов или реакций на фоне лечения производными метилксантиновой группы. Так, более 22% детей, получавших эуфиллин, отмечали гастроинтестинальные, кардиоваскулярные нарушения или изменения со сторон ЦНС.

Таким образом, результаты проведенного исследования убедительно показывают, что небулайзерная терапия БОС у детей является более предпочтительной ввиду ее высокой эффективности, хорошей переносимо-

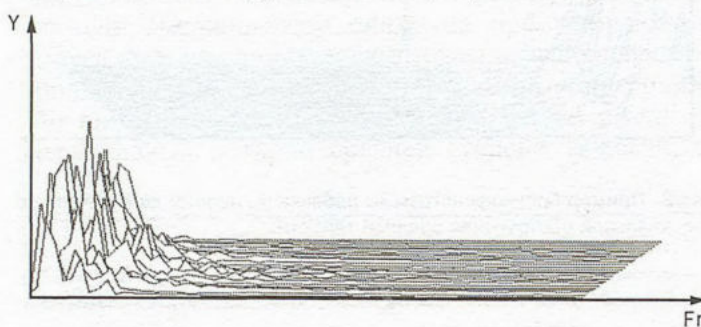


Рис.6. Бронхофонограмма ребенка К., со среднетяжелой обструкцией на фоне терапии эуфиллином, 8-й день лечения.

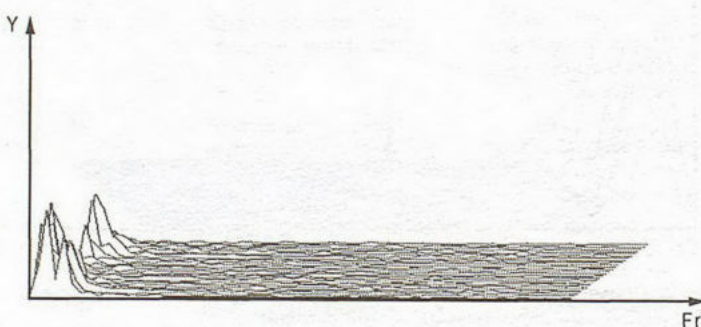


Рис.7. Бронхофонограмма ребенка П., 10-й день терапии эуфиллином. Исходно со среднетяжелым БОС.

сти и легкости выполнения. Небулирование современных бронхолитических средств снижает потребность в парентеральном введении эуфиллина. Все вышеперечисленное обосновывает необходимость более широкого использования антихолинергических препаратов в качестве стартовых при купировании синдрома бронхиальной обструкции у детей раннего возраста.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Геппе Н.А.* Небулайзерная терапия при бронхиальной астме у детей. Пульмонология 1999; 2: 42—48.
2. Неотложная терапия бронхиальной астмы у детей: Пособие для врачей / Геппе Н.А., Коростовцев Д.С., Малахов А.Б и др.; Под ред. А.А.Баранова. М.; 1999.
3. *Середа Е.В.* Современная терапия при бронхитах у детей. Детский доктор 1999; 2: 30—32.
4. *Beck R.* Use of ipratropium bromide by inhalation in treatment of acute asthma in children. Arch. Pediatr. 1995; 2 (suppl.2): 145S—148S.
5. *Bisgaard H.* Patient-related factors in nebulized drug delivery to children. Eur. Respir. Rev. 1997; 51 (7): 376—377.
6. *Jedrys U., Kurzawa R. et al.* Evaluation of the bronchodilatory activity of berodual and its components: fenoterol and ipratropium bromide in children with bronchial asthma. Pneumonol. Allergol. Pol. 1994; 62 (11—12): 615—622.
7. *Muers M.F.* Overview of nebuliser treatment. Thorax 1997; 52 (suppl.2): s25—s30.
8. *Quershi F., Pestian J. et al.* Effect of nebulized ipratropium bromide on the hospitalization rates of children with asthma. N. Engl. J. Med. 1998; 339 (5): 1030—1035.
9. *Rubin B.K., Albers G.M.* Use of anticholinergic bronchodilation in children. Am. J. Med. 1996; 100 (1a): 49s—53s.
10. *Schuh S., Johnson D.W., Callahan S. et al.* Efficacy of frequent nebulizer ipratropium bromide added to frequent high-dose albuterol therapy in severe asthma. J. Pediatr. 1995; 126 (4): 639—645.
11. *Watson W.A., Becker A.B., Simons F.E.* Comparison of ipratropium solution, fenoterol solution, and their combination administered by nebulizer and face mask to children with acute asthma. J. Allergy Clin. Immunol. 1988; 82 (6): 1012—1018.

Поступила 26.10.01

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2001

УДК 616.248-053.2-085.234

С.В.Лукьянов, А.С.Духанин, Е.В.Середа, О.Ф.Лукина, Ю.Б.Белюсов

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ФЕНСПИРИДА (ЭРЕСПАЛА) ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ У ДЕТЕЙ

Российский государственный медицинский университет,
НИИ педиатрии НЦЗД РАМН, Москва

PATHOGENIC BASIS FOR APPLICATION OF FENSPIRID (ERESPAL) IN BRONCHIAL ASTHMA CHILDREN

S.V.Lukjanov, A.S.Dukhanin, E.V.Sereda, O.F.Lukina, Yu.B.Belousov

Summary

We observed 31 children received fenspirid (Erespal) including 15 bronchial asthma children (the study group) and 16 children with chronic non-specific inflammatory bronchopulmonary diseases (the comparative group).

The bronchial asthmatic children showed increased H₁-receptors sensitivity for histamine accompanied by exceeded intracellular calcium ion concentration as a response to the histamine stimulation. They also showed an increase of α_1 -adrenoreceptors number. Meantime the intracellular calcium ion concentration arise less than it was in the children with chronic non-specific inflammatory bronchopulmonary diseases under the noradrenaline stimulation.

Against the background of treatment with fenspirid (Erespal) the H₁-histamine receptors sensitivity as well as calcium ions response to histamine and noradrenalin stimulations decreased in the bronchial asthma children and the similar events appeared in less degree after the histamine stimulation in children with chronic inflammatory bronchopulmonary diseases. Simultaneously clinical bronchial obstruction signs solved and lung function improved.

Резюме

Под наблюдением находился 31 ребенок, получавший фенспирид (эrespал), в том числе 15 детей с бронхиальной астмой (основная группа) и 16 детей с хроническими неспецифическими воспалительными бронхолегочными заболеваниями (группа сравнения).

У детей с бронхиальной астмой имела место повышенная чувствительность H₁-рецепторов к гистамину, сопровождающаяся чрезмерным увеличением внутриклеточной концентрации ионов кальция в ответ на стимуляцию гистамином. У детей с бронхиальной астмой отмечалось повышение количества α_1 -адренорецепторов. Однако увеличение концентрации ионов кальция в клетках при их стимуляции