

миокард [5,6,7]. Сальгим не уступает по клинической эффективности зарубежному селективному  $\beta_2$ -агонисту адренергических рецепторов бриканилу (фирма "Астра", Швеция).

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бронхиальная астма. Глобальная стратегия // Пульмонология.— 1996.— Приложение.
2. Машковский М.Д. Лекарственные средства.— М.: Медицина, 1978.— С.331.
3. Овчаренко С.И., Красносельская О.В., Ласкутова С.Н., Маколкин В.И. О результатах применения отечественного препарата сальбен в терапии бронхиальной астмы // Российский

национальный конгресс "Человек и лекарство", 2-й.— М., 1995.— С.112.

4. Скачилова С.Я., Петругова Н.П., Чучалин А.Г. и др. Новый ингаляционный состав для лечения бронхиальной астмы: 2054932 РФ Пат. 1992.
5. Скачилова С.Я., Зуева Э.Ф., Гиреева Н.Н., Смирнов Л.Д., Буров Ю.В., Чучалин А.Г. Новые экологически безопасные лекарственные формы антиастматических средств для ингаляций // Международная науч. конф. "Актуальные проблемы экологической хронобиологии и хрономедицины": Тезисы докладов.— Екатеринбург, 1994.— С.172—173.
6. Чучалин А.Г., Хамида И. Сальбутамол.— М.: Фармединфо, 1992.— С.171.
7. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма.— М., 1997.— С.269—302.

Поступила 03.12.98.

© ВИКУЛИНА И.Н., 1999

УДК 616.233-056.3-053.2-085.31:546.33

*И.Н.Викулина*

### КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ НЕДОКРОМИЛА НАТРИЯ ПРИ СОСТОЯНИИ ГИПЕРРЕАКТИВНОСТИ БРОНХОВ У ДЕТЕЙ

Кафедра детских болезней № 3 Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии; Муниципальная детская поликлиника № 72 г. Санкт-Петербурга

#### CLINICAL EFFICIENCY OF NEDOCROMIL SODIUM IN TREATMENT OF CHILDREN WITH BRONCHIAL HYPERREACTIVITY

*I.N.Vikulina*

#### Summary

Clinical efficiency of nedocromil sodium in treatment of mild bronchial asthmatic children with bronchial hyperreactivity and children who are sick often and long. The bronchial hyperreactivity was confirmed by a physical exercise test with control measurements of spirographic lung function parameters over 12 weeks. A comparative group consisted of children who were treated with sodium cromoglicate, and a control group included children who did not receive any medication. Results of the study performed have proved the clinical efficiency of nedocromil sodium. This fact allows recommending the drug for treatment of mild bronchial asthma children with bronchial hyperreactivity due to allergic or infectious inflammation and non-asthmatic children with bronchial hyperreactivity on a background of atopic dermatitis and passed viral and bacterial infections as well.

#### Резюме

Исследовалась клиническая эффективность недокромила натрия при лечении состояния бронхиальной гиперреактивности (БГР) у детей с бронхиальной астмой (БА) легкого течения и детей из группы часто и длительно болеющих (ЧДБ). БГР подтверждалась тестом физической нагрузки с контрольными измерениями спирографических показателей функции внешнего дыхания (ФВД) в течение 12 недель. В группе сравнения наблюдались дети, применявшие кромогликат натрия, контрольная группа включала детей, не получавших лекарственных препаратов. В результате проведенных исследований доказана клиническая эффективность недокромила натрия, что позволяет рекомендовать его применение для лечения у детей с БГР, возникающей вследствие аллергического или инфекционного воспаления при БА легкого течения, а также у детей без БА при состоянии БГР, возникающей на фоне атопического дерматита и после перенесенных вирусных и бактериальных инфекций.

Недокромил натрия (тайлед) обладает выраженной противовоспалительной активностью, так как препятству-

ет высвобождению гистамина, образованию и высвобождению лейкотриена  $C_4$ , простагландина  $D_2$  и прочих

биологических активных веществ (БАВ), образующихся при активации тучных клеток, эозинофилов, лейкоцитов и других клеток, участвующих в воспалительной реакции бронхов. По противовоспалительной активности тайлед значительно (в 4—10 раз) превосходит своего предшественника кромогликат натрия (интал).

Из-за способности эффективно снижать интенсивность немедленной и поздней аллергической реакций [16] недокромил натрия широко применяется в лечении бронхиальной астмы (БА) различной степени тяжести у детей.

Одним из ценных фармакологических свойств препарата является предотвращение бронхоспазма и кашля при действии различных неспецифических стимулов, таких как физическая нагрузка [23], холодный, сухой воздух [20], влажная погода [22], диоксид серы, и других атмосферных загрязнителей [17].

Доказана способность тайледа ингибировать бронхиальную гиперреактивность (БГР), возникающую вследствие нейрогенного воспаления воздухоносных путей [18,19,24], а также обусловленную раздражением ирритантных чувствительных рецепторов блуждающего нерва [21].

Бронхиальная гиперреактивность определяется как повышенная реакция бронхов на действие различных внешних и внутренних факторов и выражается в изменении их диаметра и находит отражение как в клинических, так и в функциональных проявлениях [14]. Основной причиной формирования БГР является воспаление, которое может быть вызвано аллергическими, инфекционными, токсическими, физическими и нейрогенными воздействиями. Неспецифическая БГР выявлена не только у больных БА, но и при других аллергических заболеваниях (поллинозах, атопическом дерматите), хронических неспецифических заболеваниях легких, острой вирусной, бактериальной инфекциях, ваготонической дисфункции [11].

Эозинофильное воспаление является патогномичным признаком для астмы и составляет основу БГР — ведущего симптома заболевания. БГР у больных БА хорошо коррелирует с тяжестью течения заболевания: чем тяжелее протекает астма, тем более выражены изменения показателей, характеризующих чувствительность и реактивность бронхов. Признаки воспаления стенки дыхательных путей в детском возрасте выявляются в ранние сроки заболевания астмой, в том числе и в периоде клинического благополучия [10,11]. Нормальная функция легких в период ремиссии БА не означает отсутствие БГР [14].

Для определения БГР применяют различные методы, включающие фармакологические и нефармакологические воздействия. Среди нефармакологических провокационных проб тесты с физической нагрузкой заслуживают наибольшего внимания вследствие их физиологичности, простоты, доступности и высокой информативности [14,11]. Реакции на физическую нагрузку хорошо коррелируют с ответами на неспецифические стимулы (холод, ветер, табачный дым и др.), так как отражают увеличенную чувствительность воз-

духоносных путей к ирритантам [11]. Имеется прямая зависимость реактивности бронхов к ацетилхолину и степени бронхоспазма, вызываемого физической нагрузкой [1].

Цель исследования — определить клиническую эффективность недокромилла натрия при состоянии БГР у детей с плохой переносимостью физической нагрузки.

В группу наблюдения были включены 56 детей (24 мальчика и 32 девочки, в возрасте от 6 до 14 лет, средний возраст 9,2 года), которые жаловались на кашель и/или одышку при физической нагрузке и были освобождены от уроков физкультуры в школе.

47 детей страдали БА легкой формы (интермиттирующее и персистирующее течение). Диагноз был установлен в специализированных аллергологических отделениях ведущих стационаров города согласно рекомендациям Международного консенсуса по диагностике и лечению астмы в детском возрасте (1992) [9,15]. 9 детей были из группы часто и длительно болеющих (ЧДБ), которые переносили острые респираторные вирусные инфекции до 6 и более раз в году, из них 5 детей перенесли в прошедшем году коклюш. При проведении исследования все дети были клинически здоровы и лекарственных препаратов не получали.

Для подтверждения БГР проводился тест с физической нагрузкой на велоэргометре по стандартной методике (ступенеобразное возрастание мощности физической нагрузки в течение 6 минут из расчета 1,5—2 Вт/кг при педалировании 60 об/мин). Тест выполнялся в одни и те же часы (с 12 до 14 часов) одним и тем же исследователем при приблизительно одинаковых условиях внешней среды.

Функция внешнего дыхания (ФВД) оценивалась по показателям кривой поток-объем с помощью компьютерного спироанализатора *Microspiro HI — 198 (Chest M.I.Incorporated, Japan)* до проведения теста и через 5 минут после прекращения нагрузки. Показатели оценивались в процентах от должных величин, разработанных в отделении функциональной диагностики НИИ педиатрии РАМН [11].

Для получения воспроизводимых результатов достоверными считались полученные после трехкратных измерений в течение двух недель [6] изменения таких показателей, как объема форсированного выдоха в первую секунду (ОФВ<sub>1</sub>), пиковой скорости потока воздуха на выдохе (ПСВ), максимальные объемные скорости потока в точках, соответствующих объему легких 25%, 50%, 75% форсированной жизненной емкости легких (МОС<sub>25</sub>, МОС<sub>50</sub>, МОС<sub>75</sub>) и возникновение кашля. Выраженность кашля оценивалась в баллах, при условии его продолжительности не менее чем в течение 5 минут, по международно принятой шкале оценки симптомов дневника самоконтроля БА: 0 — кашля нет, 1 — 1—2 кашлевых толчка в минуту, 2 — до 4 кашлевых толчков в минуту, 3 — до 10 кашлевых толчков в минуту, 4 — непрерывный кашель.

До и после выполнения физической нагрузки дети осматривались врачом, учитывались субъективные реакции и клиническая оценка общего состояния (выражен-

Динамика показателей ФВД до и после проведения теста с физической нагрузкой у детей с бронхиальной астмой легкого течения, получавших лечение тайледом  $p < 0,05$

Показатели ФВД	Группы детей	Исходные данные		Через 2 недели		Через 4 недели		Через 8 недель		Через 4 недели после отмены препарата	
		до	после	до	после	до	после	до	после	до	после
ОФВ <sub>1</sub>	2 а	85,57±2,43*	84,43±2,06*	86,43±3,89	86,03±2,24	87,03±3,85	87,43±2,72	89,40±3,65	86,20±2,65	85,83±2,90	84,57±3,89
	2 б	86,20±3,93	81,11±2,40	87,12±1,49	85,62±2,06	87,84±1,36	86,16±2,11	88,60±2,67	87,40±3,93	86,90±1,13	85,28±1,80
	3	86,06±3,83	67,75±3,52	86,70±1,18	74,75±2,75	87,23±1,91	78,55±2,50	87,58±2,68	82,13±3,19	86,35±1,70	80,90±2,21
МОС <sub>25</sub>	2 а	77,82±1,94*	77,68±3,69*	77,80±3,50	77,17±2,14	77,87±2,76	77,53±3,27	78,07±1,59	77,87±3,52	77,57±1,24	77,13±3,77
	2 б	77,34±2,35	71,99±2,24	77,50±3,38	74,54±2,58	78,10±3,17	76,08±3,84	78,60±2,66	76,38±3,84	77,34±2,77	74,96±2,59
	3	77,22±3,48	69,44±2,15	77,33±3,78	74,07±3,42	77,85±2,59	76,13±2,26	78,18±2,53	77,05±2,11	77,50±2,54	77,28±3,09
МОС <sub>50</sub>	2 а	78,05±2,59*	77,76±1,62*	78,07±1,25	77,70±2,08	78,40±2,86	78,33±3,22	78,77±2,98	78,53±3,76	77,93±1,27	77,47±3,03
	2 б	76,54±3,58	64,55±2,33	77,04±1,49	71,08±2,27	77,58±3,62	73,84±2,28	78,26±1,21	76,18±2,33	76,76±2,97	74,18±3,19
	3	75,89±3,87	57,30±3,98	76,68±2,33	66,23±3,93	77,83±3,81	72,13±2,43	78,28±2,80	75,43±1,94	76,98±2,88	71,05±2,86
МОС <sub>75</sub>	2 а	72,16±1,45*	58,92±4,3*	72,93±1,76	65,53±2,76	73,27±2,52	68,40±3,35	73,60±3,50	70,87±3,72	72,80±3,50	67,80±2,20
	2 б	70,25±1,02	54,88±1,62	71,26±1,30	60,82±1,75	72,28±3,95	65,92±3,01	72,84±1,19	71,74±1,71	71,22±2,02	65,22±2,88
	3	60,38±2,87	43,34±3,01	64,92±3,11	50,03±2,70	66,62±2,77	55,90±2,87	71,90±1,68	64,87±2,43	65,57±2,31	55,48±2,67
Кашель, баллы		0	2,14	0	1	0	0,4	0	0	0	0,4

Примечание. \* —  $p < 0,01$  здесь и в табл. 2, 3.

ность одышки, внешние признаки утомления, вегетативные реакции, длительность необходимого отдыха и пр.).

Статистическая обработка данных проводилась на ЭВМ с использованием пакета *Statgraphics Vers.7.0*.

После проведения теста с физической нагрузкой у всех детей была выявлена БГР различной степени выраженности. Только кашлем отреагировали 18 человек, включая 9 детей из группы ЧДБ. Эти дети составили 1-ю группу наблюдения.

Во 2-ю группу наблюдения были включены дети, у которых клиническая реакция на физическую нагрузку выражалась кашлем, но по спирометрическим показателям был зарегистрирован посленагрузочный бронхоспазм (ПНБП), у 10 человек отмечалось снижение на 10—15% только показателя МОС<sub>75</sub> (2 а группа), у 14 человек — снижение показателей МОС<sub>50</sub> и МОС<sub>75</sub> (2 б группа), что свидетельствовало о локали-

зации ответа на нагрузку преимущественно в периферических дыхательных путях. Особенности проявлений ПНБП в этой группе детей характерны для больных с исходно нормальными показателями бронхиальной проходимости [13,14] и отражали умеренную пороговую чувствительность рецепторного аппарата бронхов [7].

Группа 3 состояла из 14 человек, у которых после выполнения нагрузочного теста клинически отмечался приступ затрудненного дыхания, а спирографические показатели подтвердили выраженное снижение (более 10%) показателей ОФВ<sub>1</sub>, ПСВ, МОС<sub>50</sub> и МОС<sub>75</sub>, при этом у 79% (11 человек) исходные данные ФВД регистрировали умеренное снижение проходимости периферических бронхов на уровне МОС<sub>75</sub>. Результаты генерализованного характера нарушений бронхиальной проходимости с участием периферических и центральных бронхов у детей этой группы не противоречили данным

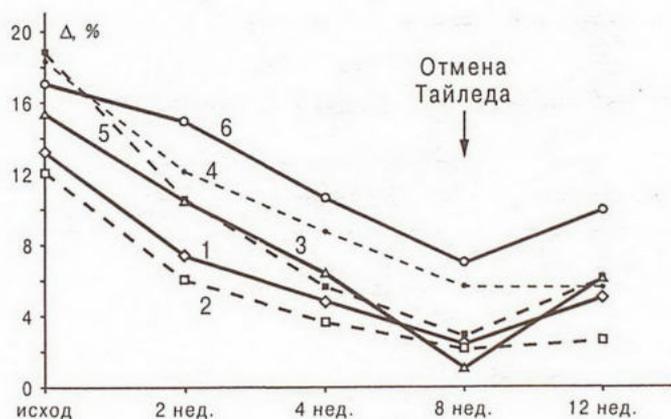


Рис. 1. Динамика разности показателей ФВД (в % к должным величинам) до и после физической нагрузки —  $\Delta$  на фоне лечения Тайледом.

1 — МОС<sub>75</sub> 2 а гр.; 2 — МОС<sub>50</sub> 2 б гр.; 3 — МОС<sub>75</sub> 2 б гр.; 4 — ОФВ<sub>1</sub> 3 гр.; 5 — МОС<sub>50</sub> 3 гр.; 6 — МОС<sub>75</sub> 3 гр.

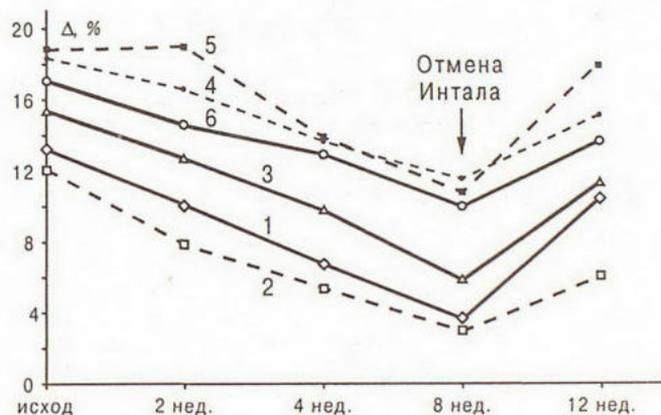


Рис. 2. Динамика разности показателей ФВД (в % к должным величинам) до и после физической нагрузки —  $\Delta$  на фоне лечения Инталом.

1 — МОС<sub>75</sub> 2 а гр.; 2 — МОС<sub>50</sub> 2 б гр.; 3 — МОС<sub>75</sub> 2 б гр.; 4 — ОФВ<sub>1</sub> 3 гр.; 5 — МОС<sub>50</sub> 3 гр.; 6 — МОС<sub>75</sub> 3 гр.

Динамика показателей ФВД до и после проведения теста с физической нагрузкой у детей с бронхиальной астмой легкого течения, получавших лечение инталом при  $p < 0,05$ 

Показатели ФВД	Группы детей	Исходные данные		Через 2 недели		Через 4 недели		Через 8 недель		Через 4 недели после отмены препарата	
		до	после	до	после	до	после	до	после	до	после
ОФВ <sub>1</sub>	2 а	85,57±2,43*	84,43±2,06*	84,67±3,72	86,47±2,55	84,47±2,55	83,77±1,28	84,50±2,60	83,87±2,45	83,80±3,02	83,10±3,65
	2 б	86,20±3,93	81,11±2,40	86,78±2,21	83,12±3,20	87,80±2,00	85,54±2,25	88,70±2,01	87,40±3,12	86,60±2,25	84,52±2,83
	3	86,06±3,83	67,75±3,52	85,51±2,17	69,00±3,27	85,46±2,10	71,81±3,44	86,21±2,30	74,83±2,94	85,05±2,52	70,08±3,04
МОС <sub>25</sub>	2 а	77,82±1,94*	77,68±3,69*	78,35±1,83	77,47±2,00	78,10±1,08	77,40±2,29	78,23±2,37	77,83±3,52	77,87±2,57	77,40±3,79
	2 б	77,34±2,35	71,99±2,24	77,48±2,69	73,96±3,46	78,10±2,75	76,28±3,79	78,60±2,92	76,98±3,57	77,96±2,81	75,24±3,36
	3	77,22±3,48	69,44±2,15	76,84±2,58	71,44±3,63	77,31±2,60	74,28±3,27	77,61±2,56	75,68±3,06	76,79±2,39	71,99±3,43
МОС <sub>50</sub>	2 а	78,05±2,59*	77,76±1,62*	78,03±2,38	77,63±3,62	78,10±2,25	77,80±3,50	78,27±2,29	77,90±3,50	77,57±2,17	76,77±3,87
	2 б	76,54±3,58	64,55±2,33	76,84±2,57	69,00±2,47	77,44±2,48	72,00±3,83	78,04±2,54	75,14±3,17	76,36±2,01	70,16±3,90
	3	75,89±3,87	57,30±3,98	76,64±2,90	57,74±3,26	76,71±2,14	62,88±3,03	77,09±2,88	66,49±3,15	75,83±2,17	57,85±3,24
МОС <sub>75</sub>	2 а	72,16±1,45*	58,92±4,3*	71,93±2,03	61,47±3,03	72,47±2,36	65,67±3,43	73,03±2,52	69,57±3,88	71,37±2,53	60,90±2,12
	2 б	70,25±1,02	54,88±1,62	70,18±2,12	57,56±3,42	71,22±2,16	61,42±2,21	72,80±2,17	66,98±3,37	69,96±2,04	58,68±3,19
	3	60,38±2,87	43,34±3,01	61,91±3,84	47,40±2,33	64,80±2,88	51,95±2,32	66,95±1,94	57,05±2,35	60,90±3,75	47,25±2,68
Кашель, баллы		0	2,4	0	2,4	0	1,5	0	0,75	0	1,9

других исследований, где ПНБП чаще развивался после выполнения теста с физической нагрузкой при исходных нарушениях бронхиальной проходимости на уровне периферических бронхов, выявляемых только спирографически [13,14].

Клинические проявления БГР у всех детей купировались самостоятельно через 10—20 минут отдыха, как и спирографические показатели детей 2-й группы. У 79% детей 3-й группы улучшалась только проходимость центральных бронхов, в то время как обструктивные изменения в периферических бронхах сохранялись.

Субъективные ощущения одышки, повышенной усталости отметили 6 (33%) человек из 1-й группы, 10 (71%) человек из 2 б группы и 10 (71%) человек из 3-й группы. Реакции со стороны вегетативной нервной системы (тахикардия, повышенная потливость, холодные конечности) выявлены у 4 человек 1 группы (22%), 8 человек 2 б группы (57%) и 10 детей 3 группы (71%).

Для изучения клинической эффективности недокромила натрия методом случайной выборки детям с различной степенью выраженности БГР (20 человек) был назначен тайлед в дозе 2 мг (1 ингаляция) 2 раза в сутки в течение 8 недель. В группу сравнения были включены дети (22 человека), которые получали интал в дозе 5 мг 3 раза в сутки также в течение 8 недель, контрольную группу составили дети (14 человек), не получавшие лечения. Осмотр врача, тест с физической нагрузкой и измерение показателей ФВД проводились через 2, 4, 8 недель и через 4 недели после отмены тайледа и интала.

Результаты проведенных исследований показали, что на фоне применения тайледа (табл.1, рис.1) спирометрические признаки ПНБП на уровне периферических бронхов (МОС<sub>75</sub>) после проведения теста с физической нагрузкой детей 2 а группы не выявлялись уже через 2 недели, как и показатели МОС<sub>50</sub> детей 2 б

Динамика показателей ФВД до и после проведения теста с физической нагрузкой у детей с бронхиальной астмой легкого течения, не получавших лечение при  $p < 0,05$ 

Показатели ФВД	Группы детей	Исходные данные		Через 2 недели		Через 4 недели		Через 8 недель		Через 4 недели после отмены препарата	
		до	после	до	после	до	после	до	после	до	после
ОФВ <sub>1</sub>	2 а	85,57±2,43*	84,43±2,06*	84,30±2,04	84,08±1,52	84,00±1,37	83,48±2,72	82,75±3,12	79,65±2,05	79,403±2,70	70,33±2,86
	2 б	86,20±3,93	81,11±2,40	84,87±1,83	82,40±2,81	83,80±1,68	78,98±3,12	81,00±2,25	75,68±2,94	78,00±2,64	68,20±3,15
МОС <sub>25</sub>	2 а	77,82±1,94*	77,68±3,69*	84,30±2,04	84,08±1,52	84,00±1,37	83,48±2,32	82,75±3,12	79,65±2,05	79,40±2,70	70,33±3,86
	2 б	77,34±2,35	71,99±2,24	77,28±1,47	76,67±3,63	76,98±1,67	74,50±2,07	76,58±2,64	70,00±3,94	75,63±2,88	68,30±3,37
МОС <sub>50</sub>	2 а	78,05±2,59*	77,76±1,62*	77,73±1,56	76,38±2,49	76,98±2,78	74,28±3,55	73,85±2,08	69,40±3,96	68,98±1,56	65,13±3,92
	2 б	76,54±3,58	64,55±2,33	75,63±1,94	66,13±2,61	73,10±1,95	61,68±3,94	69,98±2,15	57,50±3,93	69,45±2,40	54,30±3,78
МОС <sub>75</sub>	2 а	72,16±1,45*	58,92±4,3*	71,70±1,82	61,33±2,91	67,98±2,93	55,38±3,43	66,68±2,41	53,70±2,49	61,48±2,47	47,40±3,98
	2 б	70,25±1,02	54,88±1,62	70,08±2,21	54,85±3,69	67,48±3,23	51,45±3,30	62,00±3,20	48,65±2,86	57,93±3,92	39,53±32,81
Кашель, баллы		0	2,0	0	2,0	0	2,0	0	2,4	0	2,6

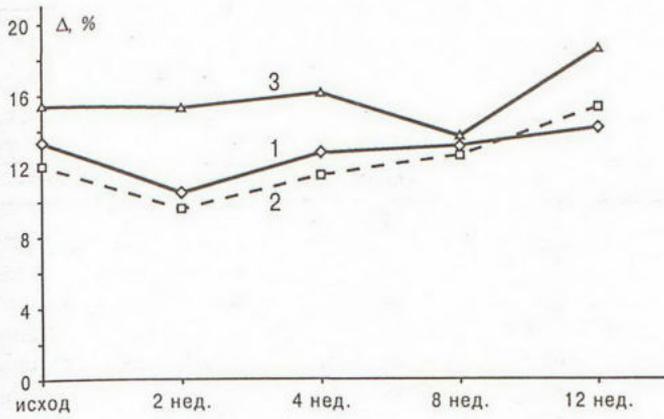


Рис.3. Динамика разности показателей ФВД (в % к должным величинам) до и после физической нагрузки у группы детей, не получавших лечение.

1 — MOC<sub>75</sub> 2 а гр.; 2 — MOC<sub>50</sub> 2 б гр.; 3 — MOC<sub>75</sub> 2 б гр.

группы. Нормализация показателей MOC<sub>75</sub> у детей 2 б группы отмечалась через 4 недели. У детей 3-й группы значительное улучшение переносимости физической нагрузки по показателям ОФВ<sub>1</sub> и MOC<sub>50</sub> было через 4 недели, тогда как показатели MOC<sub>75</sub> улучшились только через 8 недель. Через 4 недели после отмены тайледа спирометрические признаки ПНБП после физической нагрузки у детей 2 а и 2 б группы не выявлялись, в то время как показатели MOC<sub>75</sub> детей 3-й группы ухудшились.

В группе сравнения на фоне применения интала (табл.2, рис.2) нормализация спирометрических показателей после физической нагрузки детей 2-й группы отмечалась на 2—4 недели позже, чем у детей, получавших тайлед. Спирометрические показатели детей 3-й группы улучшились через 8 недель, но нормальных значений получено не было. После отмены интала

через 4 недели спирометрические показатели подтвердили ПНБП у детей 2 б и 3-й групп.

Дети 2 а и 2 б группы, не получавшие лечение (табл.3, рис.3), достоверно ухудшились по спирометрическим показателям уже через 8 недель, а через 12 недель у 6 (43%) человек отмечался клинически выраженный ПНБП с генерализованной бронхообструкцией.

Динамика выраженности кашля у детей 2-й и 3-й групп соответствовала динамике изменений спирометрических показателей (рис.4).

Результаты наблюдения детей 1-й группы (рис.5) также свидетельствовали о большей эффективности тайледа, противокашлевое действие которого опережало действие интала на 4 недели.

У детей из группы ЧДБ, не получавших лечение, повышенная чувствительность рецепторного аппарата дыхательных путей нормализовалась через 8 недель, что также отмечено в литературе [8,11,14], но на фоне лечения тайледом симптомы БГР купировались значительно быстрее — через 2 недели, а при использовании интала — через 4 недели. У детей с БА из 1-й группы, не получавших лечения, выраженность кашля уменьшилась незначительно.

Сравнение эффективности тайледа и интала было проведено с помощью критерия знаков и критерия Вилкоксона-Манна-Уитни. Обработывались спирометрические показатели (ОФВ<sub>1</sub>, MOC<sub>50</sub>, MOC<sub>75</sub>), полученные после выполнения теста с физической нагрузкой до и после окончания курсов лечения тайледом и инталом. Из объема выборки 15 пар положительных разностей было 13 против 2 отрицательных, что доказывает большую эффективность тайледа по сравнению с инталом.

Таким образом, получены данные о различной степени выраженности БГР у детей с БА легкой формы,

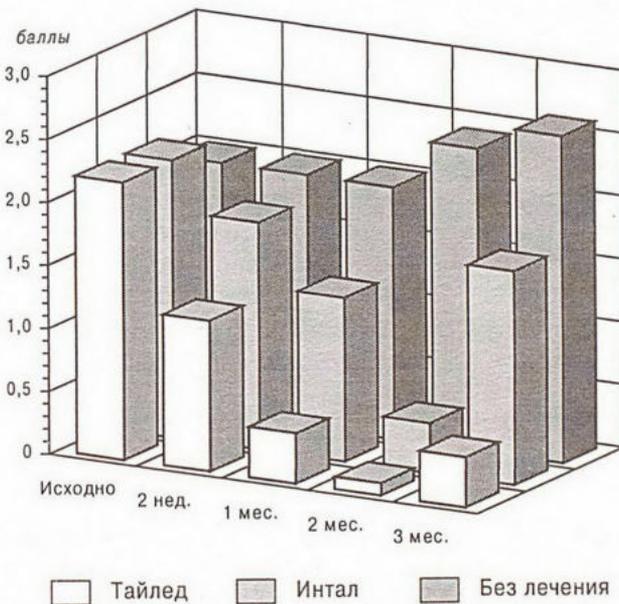


Рис.4. Динамика выраженности кашля (в баллах) после физической нагрузки у детей с БГР 2-й и 3-й групп на фоне лечения тайледом, инталом и не получавших лечения.

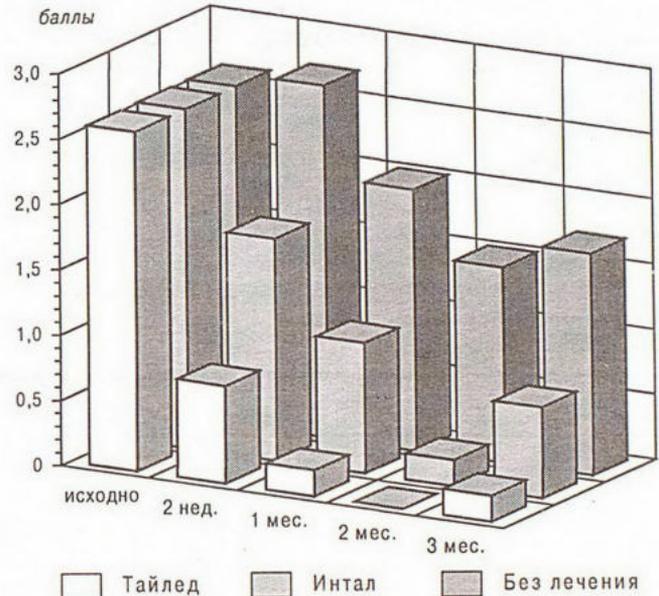


Рис.5. Динамика выраженности кашля (в баллах) после физической нагрузки у детей с БГР 1-й группы на фоне лечения тайледом, инталом и не получавших лечения.

## Анамнестические данные детей с БГР (%)

Признаки	Группы больных			
	1 (n=18)	2 а (n=10)	2 б (n=14)	3 (n=14)
Аллергические заболевания у близких родственников	38,8	80	71	64,2
Перинатальный период				
1) Патологическое течение беременности	100	40	58	79
2) Роды:				
— быстрые роды	20	60	7	29
— крупный плод	20	30	36	29
— асфиксия в родах	17	20	14	36
— слабость родовой деятельности	17	10	21	21
— дети с малой массой тела	17	20	7	29
Клиника перинатальной энцефалопатии при рождении	15	70	64	86
Естественное вскармливание:				
— до 1 месяца	—	25	7	14
— до 3 месяцев	28	21	28	36
— до 6 месяцев	50	8	14	21
— до 1 года	28	33	43	29
Проявления атопического дерматита				
— не было	50	—	—	14
— на фоне естественного вскармливания	—	46	36	43
— после перевода на искусственное вскармливание до 1 года	33	38	50	43
— после 1 года	17	16	14	—
Частые ОРВИ (до 6—8 раз в год), впервые				
— до 1 года	17	20	50	72
— с 1 года до 3 лет	83	50	36	14
— старше 3 лет	—	10	7	7
— болели редко	—	20	7	7
Сочетание частых вирусных и бактериальных инфекций	—	50	36	36
Длительность БА к моменту обследования, лет	3,3	2,3	5,7	5,7
Содержание иммуноглобулина Е, кЕ/л				
— более 100	—	90	71	71
— до 100	33	10	23	—
— низкое	67	—	—	28
Эозинофилия периферической крови, %				
— более 10	—	20	29	29
— до 10	22	80	64	62
— норма	78	—	7	7
Скарификационные кожные пробы с аллергенами:				
— резко положительные	—	60	57	50
— положительные	—	20	29	36
— слабо положительные	33	20	7	14
— отрицательные	67	—	7	—
Сенсибилизация выявлена:				
— к бытовым аллергенам	100	100	85	93
— к бытовым и пищевым аллергенам	—	—	15	7
Сопутствующие заболевания:				
— заболевания нервной системы на резидуально-органическом фоне	83	—	64	71
— астеноневротический синдром, неврозы	28	20	57	21
Хронический гастродуоденит	56	60	50	50
Заболевания ЛОР-органов (хронический тонзиллит, вазомоторный ринит, аденоидит)	89	30	29	29
Наличие домашних животных в квартире	—	—	43	36

детей клинически здоровых, не получавших базисную терапию, а также доказана БГР у детей из группы ЧДБ, также клинически здоровых на момент проведения исследования. Для более полной интерпретации полученных результатов был проведен анализ анамнестических данных детей трех групп (см. табл.2).

У детей 1-й группы (табл.4) преобладали неблагоприятные факторы антенатального периода, частые респираторные заболевания с 1-го года жизни, сопутствующие заболевания ЛОР-органов (вазомоторный ринит, хронические тонзиллит, аденоидит), резидуально-органические поражения нервной системы и

слабо выраженные признаки атопии, причем у детей из группы ЧДБ признаки атопии отсутствовали. Сопоставляя особенности реакции рецепторного аппарата дыхательных путей детей 1-й группы на физическую нагрузку с анамнестическими данными, можно думать о неиммунологическом механизме БГР. Это предположение основывается на том, что в кашлевом рефлекс ведущую роль играют ирритантные рецепторы блуждающего нерва, особо чувствительные к действию гистамина и других БАВ. Участие вирусной и бактериальной инфекции в возникновении вагусного рефлекса с ирритантных рецепторов возможно из-за: повышения проницаемости эпителиального барьера бронхов; изменения реактивности тучных клеток, что способствует увеличенному выбросу БАВ; снижения порога чувствительности ирритантных рецепторов к действию гистамина [11]. Существенное значение в поддержании БГР этой группы детей, по-видимому, имеет и наличие ринобронхиального рефлекса, который повышен не только при БА, но выявлен и у больных вазомоторным ринитом без патологии легких [11,3].

У детей 2-й и 3-й групп (см. табл.4) данные анамнеза и реакции рецепторного аппарата бронхов на физическую нагрузку совпадали и свидетельствовали об участии аллергического воспаления в формировании БГР. Но более выраженные клинические и спирографические признаки ПНБП детей 3-й группы, которые проявлялись в генерализованной бронхообструкции с достаточно быстрой обратимостью бронхоспазма центральных дыхательных путей могли быть связаны и с рефлекторным механизмом [11].

По данным литературы [4, 11] существует доказанная связь между БГР, характером поражения центральной нервной системы и ваготонической дисфункцией. Существенная роль принадлежит диэнцефалическим механизмам в регуляции дыхания, которые осуществляют координацию функции дыхания с другими вегетативными процессами в организме и поведенческими реакциями организма [2]. Влияние на БГР дисбаланса функционального состояния вегетативной нервной системы с преобладанием влияний парасимпатической нервной системы может осуществляться: вследствие непосредственного воздействия медиаторов вегетативной нервной системы на гладкие мышцы бронхов; из-за выделения БАВ тучными клетками, которые снабжены фармакологическими рецепторами к ацетилхолину и адреналину.

Предположение об определенном влиянии вегетативной дисфункции на состояние БГР детей 3-й группы может быть обосновано следующими данными: в анамнезе у 64% детей 2 б группы и 71% детей 3-й группы отмечались различные сопутствующие заболевания нервной системы, преимущественно на резидуально-органическом фоне. Все дети наблюдались невропатологом с диагнозом вегетососудистая дистония, которая была подтверждена в профильных стационарах. Объективная оценка вегетативной нервной системы проводилась методом кардиоинтервалографии с последующим

анализом структуры синусового сердечного ритма с определением вегетативной реактивности. По результатам обследования у 80% детей при исходной ваготонии определялся гиперсимпатический тип вегетативной реактивности, у 20% выявлена исходная симпатикотония и асимпатический тип реагирования. У 50% детей выявлен астеноневротический синдром, у 30% неврозоподобные состояния (страхи, заикания, тики, энурез, логоневроз). У 14 (50%) человек отмечались электроэнцефалографические признаки диффузных изменений биоэлектрической активности головного мозга ирритантного характера с вовлечением диэнцефальных отделов. У 5 человек обнаружены признаки внутричерепной гипертензии.

Наиболее распространенные жалобы, с которыми наблюдаемые дети обращались к невропатологу, были: повышенная возбудимость и утомляемость, плаксивость, эмоциональная лабильность, нарушение сна, головокружения, повышенная потливость, укачивание в транспорте. Именно эти дети указывали на одышку и утомляемость после выполнения теста физической нагрузки, которые не всегда совпадали с объективными критериями ПНБП. Одышка чаще возникала из-за гипервентиляционного синдрома, который в свою очередь мог способствовать развитию утомления и слабости дыхательных мышц [11], что отмечали и другие исследователи при вегетативных дисфункциях у детей как компенсаторную реакцию системы дыхания на нагрузку [5]. Ощущение одышки могло быть связано и с утомлением из-за повышенной механической нагрузки на вентиляционный аппарат, что приводило к энергетически невыгодному режиму работы дыхательных мышц [2] вследствие малой общей физической тренированности детей и психологической установки на щадящий охранительный режим на уменьшение физической активности [6].

Доказанная клиническая эффективность недокромилла натрия в лечении БГР у детей 1, 2 и 3-й групп позволяет сделать следующие выводы.

1. Недокромил натрия является высокоэффективным лекарственным препаратом, который может использоваться для лечения у детей с БГР, возникающей вследствие аллергического, инфекционного и нейrogenного воспаления.
2. После окончания курса лечения недокромиллом натрия противовоспалительный эффект сохраняется дольше, чем после прекращения курса лечения кромогликатом натрия.
3. Недокромил натрия как базисный препарат рекомендуется назначать детям с БА легкого течения при имеющейся БГР, наличии в анамнезе вегетативной дисфункции, сопутствующих заболеваниях ЛОР-органов, при проведении комплексного своевременного лечения этих сопутствующих заболеваний.
4. Недокромил натрия может использоваться у детей без БА для лечения состояний БГР, возникающих после перенесенных вирусных и бактериальных инфекций.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бобко Я.Н., Зисельсон А.Д. Бронхоспазм у детей с бронхиальной астмой, вызываемый физической нагрузкой // Вопр. охр. мат.— 1983.— №2.— С.72
2. Бреслав И.С. Паттерны дыхания: Физиология, экстремальные состояния, патология.— Л.: Наука, 1984.
3. Гавалов С.И., Кухтинова Н.В. Особенности циркадных ритмов назальной и бронхиальной проходимости у детей с бронхиальной астмой // Педиатрия.— 1998.— № 3.— С.12—14.
4. Елкина Т.Н. Особенности вегетативного гомеостаза и чувствительности рецепторного аппарата бронхов у детей с рецидивирующими и хроническими заболеваниями органов дыхания: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— СПб., 1992.
5. Жбанкова Н.Ю., Молдовану И.В. Гипервентиляционный синдром у детей с бронхиальной астмой // Вопр. охр. мат.— 1989.— № 5.— С.14—17.
6. Канаев Н.Н. Особенности реакции дыхания на физическую нагрузку // Руководство по клинической физиологии дыхания.— Л.: Медицина, 1980.— С.233—260.
7. Кондюрина Е.Г. Особенности течения рецидивирующих бронхолегочных заболеваний у детей в зависимости от состояния рецепторного аппарата бронхов: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— Л., 1990.
8. Крутилин Ф.Г. Бронхиальная гиперреактивность у детей с острыми пневмониями // Вопр. охр. мат. дет.—1989.— № 5.— С.22—25.
9. Национальная программа "Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика".— М.: Артинфо Паблишинг, 1997.
10. Резник И.Б., Щербина А.Ю., Кулак Ю.В. и др. Особенности воспаления дыхательных путей при бронхиальной астме у детей // Педиатрия.—1997.— № 2.— С.9—14.
11. Федосеев Г.Б. Механизмы обструкции бронхов.— СПб.: Мед. информ. агенство, 1995.
12. Функциональные методы исследования бронхиальной проходимости у детей. Метод. рекомендации / Ширяева И.С., Лукина О.Ф., Реутова В.С. и др.— М., 1990.— 36 с.
13. Ширяева И.С., Савельев Б.П., Реутова В.С., Переверзева Н.Ю. О функциональной диагностике бронхиальной гиперреактивности и бронхиальной лабильности у детей, больных бронхиальной астмой // Педиатрия.— 1991.— № 8.— С.43—47.
14. Ширяева И.С., Савельев Б.П., Лукина О.Ф. Функциональная диагностика дыхательной недостаточности у детей // Рос. вестн. перинатол. и педиат.— 1997.— № 4.— С.24—31.
15. Aalbers R. et al. The effect of nedocromil sodium on the early and late reaction to allergen — induced bronchial hyperresponsiveness // J. Allergy clin. Immunol.— 1991.— Vol.87, № 5.— P.993—1001.
16. Asthma a follow-up statement from an international pediatric asthma consensus group // Arch. Dis. Childh.— 1992.— Vol.67, № 2.— P.240—248.
17. Dixon C.M.S. et al. Effect of nedocromil sodium on sulphur dioxide induced bronchoconstriction // Thorax.—1987.— Vol.42, № 6.— P.462—465.
18. Dixon C.M.S., Barnes P.J. Bradykinin-induced bronchoconstriction: inhibition by nedocromil sodium and sodium cromoglycate // Brit. J. clin. Pharmacol.— 1989.— Vol.27, № 6.— P.831—836.
19. Joos G.F. The role of sensory neuropeptides in the pathogenesis of bronchial asthma // Clin. exp. Allergy.— 1989.— Vol.19.— Suppl.1.— P.9—13.
20. Juniper E.F. et al. Airway constriction by isocapnic hyperventilation of cold, dry air: comparison of magnitude and duration of protection by nedocromil sodium and sodium cromoglycate // Clin. Allergy.— 1987.— Vol.17, № 6.— P.523—528.
21. Orefice U. et al. Changes in bronchial reactivity to methacholine induced by nedocromil sodium // Abstracts of the 6-th Congress of the European Society of Pneumology: The Lung and the Environment / Eds J. Stam et al.— Den Haag.— 1987.— P.49.
22. Robushi M. et al. Prevention of fog-induced bronchospasm by nedocromil sodium // Clin. Allergy.— 1987.— Vol.17, № 1.— P.69—74.
23. Shaw R.J., Kay A.B. Nedocromil, a mucosal and connective tissue mast cell stabilizer, inhibits exercise-induced asthma // Brit. J. Dis. Chest.— 1985.— Vol.79, № 4.— P.385—389.
24. Verleden G.M. et al. Nedocromil sodium modulates nonadrenergic, noncholinergic bronchoconstrictor nerves in guinea pig airways *in vitro* // Amer. Rev. respir. Dis.— 1991.— Vol.143, № 1.— P.114—118.

Поступила 02.06.99.