

Copyright © 2014 by Academic Publishing House *Researcher*

Published in the Russian Federation  
European Journal of Medicine  
Has been issued since 2013.  
ISSN: 2308-6513  
E-ISSN: 2310-3434  
Vol. 5, No. 3, pp. 132-137, 2014

DOI: 10.13187/ejm.2014.5.132  
[www.ejournal5.com](http://www.ejournal5.com)



UDC 616

### The Efficiency of Basic Therapy of Exercise-Induced Bronchial Asthma in School-Age Children

Elena G. Grigola

Bukovinian State Medical University, Ukraine  
Department of Pediatrics and children infectious diseases  
E-mail: [pediatry\\_inf@bsmu.edu.ua](mailto:pediatry_inf@bsmu.edu.ua)

#### Abstract

It has been performed complex examination of 60 school-aged children with bronchial asthma (30 – with symptoms of exercise-induced bronchial asthma (BAFN), 30 - with no evidence of bronchospasm with exercise), analyzed clinical, inflammatometeral and instrumental performance indicators of the basic treatment. It has been demonstrated that BAFN control, which can only be achieved in 25.9% of cases, poor clinical response to anti-inflammatory therapy, a slight tendency to normalization of nitric oxide in the airways, but statistically significant decrease in symptoms bronchi hyperresponsiveness to histamine, but not their lability.

**Keywords:** children; exercise-induced bronchial asthma; treatment.

#### Введение

Бронхиальная астма у детей является одним из наиболее распространенных хронических заболеваний, колеблется в пределах 5–10 %, а в отдельных странах мира достигает 30 % детского населения. Несмотря на значительные достижения в лечении и достижении контроля над заболеванием, следует признать, что так называемое протокольное лечение не в полной мере оправдало надежды, которые на него возлагались. В многочисленных исследованиях последних лет диагностическая ценность рекомендованных исследований и подходов в оценке тяжести, контроля заболевания, а также эффективность стандартизированных лечебно-профилактических подходов являются достаточно посредственными. Кроме того, недовольство клиницистов результатами лечения пациентов, больных бронхиальной астмой, привело к пониманию, что это, наверное, гетерогенное заболевание, или комплексный синдром, состоящий из различных клинических фенотипов, одним из которых можно считать бронхиальную астму физической нагрузки (БАФН), что требует особого подхода в менеджменте таких больных [1-3].

Вместе с тем, неопределенность терминологии, которая существует на сегодняшний день, служит одной из причин противоречивости результатов эпидемиологических исследований, согласно которым в детской популяции БАФН диагностируется в широком диапазоне данных [4-6]. В то же время, прогресс в изучении вопросов взаимодействия физических усилий и бронхоспазма физического напряжения (БСФН) поспособствовал созданию системы диагностических тестов и их стандартизации [7-8].

Представление об астме физической нагрузки как об отдельном фенотипе заболевания основывается на установлении основных механизмов развития бронхоспазма физического напряжения [9-11] и результатах его коррекции фармакологическими и немедикаментозными средствами [12-13]. Однако следует признать, что вопрос влияния контролирующей терапии на течение БАФН у детей школьного возраста изучены недостаточно, а влияние компонентов базисного лечения на процессы воспаления и гипервосприимчивости бронхов у данных пациентов мало освещено в современной научной литературе.

Цель работы: обосновать необходимость разработки индивидуализированных рекомендаций по базисному лечению бронхиальной астмы физического напряжения у школьников.

### **Материалы и методы**

Для достижения поставленной цели методом простой случайной выборки на базе пульмоаллергологического отделения Областной детской клинической больницы г. Черновцы (Украина) обследовано 60 детей школьного возраста, больных бронхиальной астмой. В зависимости от наличия или отсутствия у них признаков БСФН (снижение ФОВ<sub>1</sub> в пробе с субмаксимальным бегом  $\geq 15\%$  от исходного уровня и указания в анамнезе на возникновение бронхоспазма после физической нагрузки), детей распределяли на 2 клинические группы сравнения. В состав первой группы (БАФН) вошли 30 больных, которые соответствовали приведенным выше признакам, а II (БАНФН) группу сформировали 30 сверстников без признаков бронхоконстрикции в ответ на воздействие физической нагрузки. По основным клиническим характеристикам группы сравнения были сопоставляемых. Так, возраст больных БАФН составлял в среднем  $12,0 \pm 3,3$  года, а представителей группы сравнения –  $11,1 \pm 3,4$  года ( $P > 0,05$ ). В обеих группах доля мальчиков была одинаковой и составляла  $63,3 \pm 7,24\%$ . Большинство представителей клинических групп сравнения жило в сельских районах:  $63,3 \pm 8,0\%$  в I и  $66,7 \pm 8,9\%$  во II группе сравнения ( $P > 0,05$ ). Вместе с тем показано, что астме физического напряжения присуще тяжелое течение, в частности, детей с тяжелым течением заболевания зарегистрировано в I группе  $63,3 \pm 8,8\%$ , а во II группе – только  $30,0 \pm 8,4\%$  ( $P < 0,05$ ), случаи среднетяжелого заболевания случались у  $33,4 \pm 8,6\%$  и  $60,0 \pm 8,9\%$  ( $P < 0,05$ ) больных соответственно, а легкий характер болезни имел место у  $3,3\%$  больных БАФН и  $10,0\%$  представителей II группы ( $P > 0,05$ ). Сроки, когда состоялся дебют бронхиальной астмы, совпадали в группах сравнения. Так, фенотип так называемой «астмы позднего дебюта» регистрировался в  $56,7\%$  случаев в I группе и в  $60,0\%$  наблюдений в группе сравнения ( $P > 0,05$ ). Средняя продолжительность заболевания в обеих группах составила 5,5 года.

Базисная терапия пациентам групп сравнения предназначалась соответственно степени тяжести заболевания, а для динамической оценки контроля астмы использовали опросник Asthma Control Test (ACT-тест), ответы на вопросы которого оценивали в пределах от 1 до 5 баллов таким образом, что сумма  $\geq 20$  баллов свидетельствовала о полном контроле, 16–19 баллов – о частичном, а  $\leq 15$  баллов – о потере контроля над заболеванием.

Активность местного воспалительного процесса дыхательных путей оценивали путем использования неинвазивного метода определения в конденсате выдыхаемого воздуха (КВВ) метаболитов азота монооксида (НМО) по Н.Л. Емченко и соавт. (1981) в модификации А.И. Гоженко (2004).

Неспецифическую гипервосприимчивость бронхов (гиперчувствительность и гиперреактивность) исследовали с помощью ингаляционного спирометрического теста (на спирографе Microlab, Великобритания) с серийными разведениями гистамина дигидрохлорида (SynEx Pharma Technologies, Китай), который распыляли через небулайзер с производительностью 0,22 мл/мин в течение 1 минуты. Тест прекращали при снижении ФОВ<sub>1</sub> более чем на 20%, или достижении концентрации гистамина 8 мг/мл. Далее вычисляли провокационную концентрацию гистамина (ПК<sub>20Г</sub>) и провокационную дозу гистамина (ПД<sub>20Г</sub>), вызывавших снижение ФОВ<sub>1</sub> на 20%, а гиперреактивность дыхательных путей определяли по данным дозозависимой кривой (ДЗК), которая отражает угол наклона кривой «поток-объем» при проведении пробы. Лабильность бронхов изучали по пробе с физической нагрузкой и последующей ингаляцией быстродействующего

$\beta$ 2-агониста. При этом лабильность дыхательных путей по данным форсированного выдоха на 1 секунде (ФОВ1) оценивали с помощью «показателя лабильности бронхов» (ПЛБ), что является суммой значений индекса бронхоспазма (ИБС) в ответ на физическую нагрузку и индекса бронходилатации (ИБД) – показателя бронхомоторной пробы с быстродействующим  $\beta$ 2-агонистом.

Исследование проведено в соответствии с биоэтическими требованиями в параллельных клинических группах, сформированных методом простой выборки по принципу «случай-контроль». Проведенный математический и клиничко-эпидемиологический анализ позволил считать, что клинические группы сравнения оказались репрезентативными, а использование простого рандомизированного метода объективизировало полученные результаты. Анализировали результаты исследования с помощью параметрических и непараметрических методов вычисления (для оценки достоверности различий использовали критерий Стьюдента и углового преобразования Фишера), а для оценки эффективности проводимого лечения опирались на приемы клиничко-эпидемиологического анализа, в частности, вычисляли показатели снижения абсолютного (САР) и относительного риска (СОР) и минимальное количество больных, которых нужно пролечить для получения одного положительного результата (МКБ).

### Результаты и их обсуждение

В работе показано, что БАФН характеризовалась худшими показателями контроля заболевания, в частности, дневные симптомы заболевания с частотой  $\geq 1$  раза в неделю случались в 32,0 % детей I группы и только у 11,1 % представителей группы сравнения ( $P < 0,05$ ), а персистенция ночных симптомов астмы с частотой  $\geq 1$  раз / 2 недели в 36,0 % и 11,1 % соответственно ( $P < 0,05$ ). Частота обострений астмы до обследования в стационаре практически совпала в группах сравнения, в частности, 3–4 обострения ежегодно отмечали 44,4 % детей с БАФН и 27,8 % больных II клинической группы ( $P > 0,05$ ). В отличие от больных БАФН, ограничение физической активности чувствовали лишь 5,6 % больных с БАФН, однако тяжесть приступного периода, оцененная ретроспективно, в группах сравнения достоверно не отличалась.

Эффективность менеджмента бронхиальной астмы у детей клинических групп сравнения оценена по результатам 3-месячного курса противовоспалительной терапии, которая назначалась пациентам обеих клинических групп согласно существующих рекомендаций исходя из тяжести заболевания. Результаты курсового противовоспалительного лечения приведены в табл. 1.

Таблица 1

### Оценка контроля бронхиальной астмы физической нагрузки по данным АСТ-теста в процессе базисной терапии ( $M \pm m$ )

Критерии контроля бронхиальной астмы	Оценка контроля, в баллах		P
	До назначения терапии	После завершения курса базисной терапии	
Ограничение активности	3,2 $\pm$ 0,2	3,6 $\pm$ 0,2	>0,05
Дневные симптомы	3,1 $\pm$ 0,2	3,3 $\pm$ 0,2	>0,05
Ночные симптомы	3,8 $\pm$ 0,2	3,5 $\pm$ 0,3	>0,05
Необходимость в $\beta$ 2-агонистах быстрого действия	3,1 $\pm$ 0,2	3,1 $\pm$ 0,3	>0,05
Самооценка контроля	3,1 $\pm$ 0,2	3,1 $\pm$ 0,3	>0,05
Суммарная оценка теста	16,3 $\pm$ 0,7	16,5 $\pm$ 0,9	>0,05

Примечание: P – критерий Стьюдента

Как видно из приведенных данных, особенно выразительной положительной клинической динамики в достижении контроля над течением бронхиальной астмы физического напряжения с помощью стандартных лечебных подходов достигнуто не было. Несмотря на отсутствие статистически достоверных различий в показателях АСТ-теста в начале и по завершению курса базисной терапии, все же отмечена незначительная

тенденция к улучшению физической активности больных, уменьшению дневных и ночных симптомов заболевания.

Следует подчеркнуть, что если в начале назначения курсовой противовоспалительной терапии только у четверти (25,9 %) больных БАФН заболевание определялось как контролируемое, а в 18,5 % детей – частично контролируемым, то по завершению лечения доля контролируемых случаев не изменилась, а частично контролируемой астмы возросла до 41,7 % наблюдений ( $P=0,05$ ). Во второй клинической группе в начале лечения часть полностью контролируемых и частично контролируемых случаев заболевания совпадала и составляла 23,5 % наблюдений, а по завершению курса базисной терапии полный контроль достигнут у половины (50,0 %) больных, а случаи частично контролируемой астмы сократились вдвое (12,0 %).

Итак, стандартная базисная противовоспалительная терапия оказалась эффективной в группе БАНФН: снижение абсолютного риска недостижения полного контроля по сравнению с группой БАФН (САР) составило 25 %, снижение относительного риска (СОР) – 50 % (95 % ДИ: 39,8–60,2) при МКБ – 2 (95 % ДИ: 0,2–7,0). Полученные данные позволяют сделать вывод о необходимости индивидуализированного подхода к формированию мероприятий базисной противовоспалительной терапии в группе больных БАФН из-за их недостаточной чувствительности к стандартному лечению, которое ориентировано на тяжесть течения заболевания.

Вместе с тем, следует отметить, что противовоспалительный эффект проведенного лечения имел место в обеих клинических группах, учитывая отдельные суррогатные его показатели, в частности содержание метаболитов азота монооксида в КВВ (табл. 2).

*Таблица 2*

**Динамическая оценка содержания метаболитов НМО в КВВ у детей групп сравнения в процессе базисной терапии ( $M \pm m$ )**

Группы сравнения	Содержание метаболитов НМО, мкмоль/мл		P
	До назначения терапии	После завершения курса базисной терапии	
БАФН	47,2±4,4	40,0±3,2	>0,05
БАНФН	45,3±3,7	40,6±4,2	>0,05
P	>0,05	>0,05	

Примечание: P – критерий Стьюдента

Таким образом, отсутствие противовоспалительного эффекта проведенного курса базисной терапии продемонстрировало то, что, наверное, клинические проявления БАФН и рычаги ее контроля в меньшей степени зависят от воспалительных изменений в бронхах, а медируются другими механизмами. Это частично подтвердилось и тем, что показатели лабильности бронхов под влиянием стандартной базисной противовоспалительной терапии имели тенденцию к увеличению у больных БАФН и противоположную направленность в группе сравнения (табл. 3).

*Таблица 3*

**Показатели лабильности бронхов (ПЛБ, ИБД\*) у детей групп сравнения в процессе базисной терапии ( $M \pm m$ )**

Группы пациентов	ПЛБ (%)		ИБД (%)	
	До назначения терапии	После завершения курса базисной терапии	До назначения терапии	После завершения курса базисной терапии
БАФН	31,6±2,1	36,7±3,0	12,1±1,6	15,0±1,5
БАНФН	13,1±0,9	12,1±1,2	8,7±0,9	8,0±1,2
P	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05

Примечание: \*ИБС как группоформирующий признак не анализировали; P – критерий Стьюдента

В целом увеличение ПЛБ после проведенного курса стандартного базисного лечения произошло у 57,1 % детей, больных БАФН, и в 45,3 % представителей группы сравнения. Отмечено вместе с тем, что выразительная лабильность бронхов на уровне ПЛБ  $\geq 32,0$  % случалась в 39,7 % случаев у больных I группы до начала терапии и в 64,3 % детей по его завершении ( $P > 0,05$ ). В группе больных БАНФН указанные значения ПЛБ регистрировались в динамике лечения в 7,2 % и 3,2 % наблюдений соответственно ( $P > 0,05$ ).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о насущной необходимости разработки индивидуализированного в пределах клинических руководств лечебно-профилактического подхода к группе детей, больных БАФН. Это предположение получило подтверждение в результатах анализа показателей неспецифической гипервосприимчивости бронхов к прямому бронхоспазмогенному стимулу – гистамина, – в процессе базисного лечения (табл. 4).

Таблица 4

**Показатели гипервосприимчивости бронхов у детей групп сравнения в процессе базисной терапии ( $M \pm m$ )**

Группы пациентов в	ПК <sub>20</sub> Г (мг/мл)		ПД <sub>20</sub> Г (мг)		ДЗК (у.о.)		Р в динамике
	До назначения терапии	После завершения курса базисной терапии	До назначения терапии	После завершения курса базисной терапии	До назначения терапии	После завершения курса базисной терапии	
БАФН	1,2±0,3	2,1±0,5	0,2±0,08	0,5±0,1*	1,6±0,1	1,4±0,09	>0,05
БАНФН	1,9±0,4	3,0±0,6	0,6±0,02	0,7±0,1	1,1±0,08	0,9±0,08	>0,05
Р	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	

Примечание: \* - достоверные отличия в процессе лечения; Р – критерий Стьюдента

Как видно из таблицы, под влиянием проведенного курса базисного противовоспалительного лечения признаки гипервосприимчивости бронхов уменьшились почти вдвое в обеих клинических группах, а маркеры гиперреактивности дыхательных путей имели лишь тенденцию к снижению.

Особенно выразительные изменения отмечены по показателям провокационной дозы гистамина, вызывающего падение ФОВ<sub>1</sub> на 20 %, у представителей I клинической группы. Так, если в начале курсовой базисной терапии астмы признаки выразительной гиперчувствительности бронхов (ПК<sub>20</sub>Г < 0,25 мг/мл) случались у каждого второго больного БАФН, то по его завершении – только в 27,5 % наблюдений ( $P < 0,05$ ). В группе сравнения данное распределение имело следующий характер: 28,9 % и 12,5 % соответственно ( $P > 0,05$ ). Показатели снижения риска наличия приведенных выше признаков гипервосприимчивости бронхов к гистамину под влиянием проведенного лечения среди больных БАФН школьников составляли: САР = 22,5 %, СОР = 45,0 % (95 % ДИ: 35,0–55,3), МКБ = 2 (95 % ДИ: 0,3–7,5).

### Выводы

Таким образом, у пациентов с признаками БАФН маркеры гипервосприимчивости бронхов более выразительные, как и лабильность дыхательных путей. Под влиянием базисного противовоспалительного лечения у больных БАФН происходит уменьшение выраженности гипервосприимчивости и гиперреактивности бронхов, но не лабильности дыхательных путей, возможно, из-за уменьшения выраженности локального воспалительного процесса. Вместе с тем, отсутствие достижения оптимального клинического контроля над заболеванием (по данным АСТ-теста), а также сохранение признаков лабильности бронхов и их чувствительности к физической нагрузке, требуют разработки индивидуализированного подхода к лечению таких детей.

**Примечания:**

1. Airway immunopathology of asthma with exercise-induced bronchoconstriction / T.S. Hallstrand, M.W. Moody, M.L. Aitren [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. 2005. Vol. 116, N. 3. P. 586-593.
2. Busse W.W. Asthma / W.W. Busse, R.F. Lemanske // N. Engl. J. Med. 2011. Vol. 344. P. 350-368.
3. Exercise-induced hypersensitivity syndroms in recreational and competitive athletes: PRACTALL consensus report / L.B. Schwartz, L. Delgado, T. Craig [et al.] // Allergy. 2008. Vol. 63. P. 953-961.
4. Seear M. How accurate in the diagnosis of exercise induced asthma among Yancouver schoolchildren? / M. Seear, D. Wensley, N. West // Arch. Dis. Child. 2005. Vol. 90. P. 898-902.
5. Mannix E.T. Airway hyperresponsiveness in high school athletes / E.T. Mannix, M.A. Roberts, H.J. Dures // Asthma. 2004. Vol. 41. P. 567-574.
6. Anderson S.D. How does exercise cause asthma attacks / S.D. Anderson // Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol. 2006. Vol. 6. P. 37-42.
7. Angell M.R. Exercise-induced bronchoconstriction diagnostics impact of repeated exercise challenge test. – Trondheim, May 2011. – 35 p.
8. Reproducibility of the airway response to on exercise protocol standardized for intensity, duration and inspired air conditions, in subjects with symptoms suggestive of asthma / S.D. Anderson, D.S. Pearlman, K.W. Rundell [et al.] // Respir. Res. 2010. Vol. 11. P. 120-132.
9. Anderson S.D. The mechanisms of exercise-induced asthma / S.D. Anderson, E. Daviskas // J. Allergy Clin. Immunol. 2000. Vol. 106, N. 3. P. 453-459.
10. Storms W.W. Review of exercise-induced asthma / W.W. Storms // Medicine & Science in sport & Exercise. 2003. P. 1464-1470.
11. Anderson S.D. Airway injury as a mechanism for exercise-induced bronchoconstriction in elite athletes / S.D. Anderson, P. Kippelen // J. Allergy Clin. Immunol. 2008. Vol. 122, N. 2. P. 225-235.
12. Silva A. Influence of environmental temperature and humidity on the acute ventilator response to exercise in asthmatic adolescents / A. Silva, H.J. Appell, J.A. Duarte // Arch. Exerc. Health Dis. 2011. Vol. 2, N. 1. P. 69-75.
13. Ansley L. Practical approach to exercise-induced bronchoconstriction in athletes / L. Ansley, Y. Rae, J.H. Hull // Prim. Care Respir. J. 2013. Vol. 22x. P. 4.

УДК 616.248-053.2

**Эффективность базисного противовоспалительного лечения бронхиальной астмы физической нагрузки у детей школьного возраста**

Елена Григорьевна Григола

Буковинский государственный медицинский университет, Украина  
 Кафедра педиатрии и детских инфекционных болезней  
 E-mail: pediatry\_inf@bsmu.edu.ua

**Аннотация.** В работе на основании комплексного обследования 60 больных бронхиальной астмой школьников (30 – с признаками бронхиальной астмы физического напряжения (БАФН), 30 – без признаков бронхоспазма физической нагрузки) проанализированы клинические, инфламометрические и инструментальные показатели эффективности базисного контролирующего лечения. Показано, что БАФН характеризовалась худшими показателями контроля, который достигается только в 25,9% случаев, низким клиническим ответом на противовоспалительную терапию, незначительной тенденцией к нормализации содержания метаболитов оксида азота в дыхательных путях, однако статистически достоверным уменьшением признаков гипервосприимчивости бронхов к гистамину, но не их лабильности.

**Ключевые слова:** дети бронхиальная астма физического напряжения; лечение.