

УДК 616.248-07:616.21/233-099.812

КОМПЛЕКСНАЯ ТЕРАПИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПРЕПАРАТА ГЛИЦИРРИЗИНОВОЙ КИСЛОТЫ*М.А. Моренко**АО «Медицинский университет Астана», г. Астана***ТҮЙІН**

Осы жұмыста бронх демікпесімен 148 ауырған балалардың зерттеу нәтижелері көрсетілген. Олардың ішінде: 75 науқас жергілікті стероидпен бірге глицирризин қышқылын қабылдады және 73 бала тек қана базисті ем қабылдады. Осы мақалада нәтижелердің талқылауы жеткізілген.

SUMMARY

The aim of our study was to improve the results of bronchial asthma treatment in children. We studied 148 children, from that control group (73), was treated by local inhaler steroids and experimental group (75) was treated by combination of inhaler steroids with glizyrriza preparation ruvimin. Beneficial results of combined treatment are discussed.

Введение. Проблема бронхиальной астмы продолжает оставаться актуальной во всем мире, несмотря на многочисленные исследования и достаточный объем лечебно-профилактических мероприятий. В детском возрасте бронхиальная астма является одной из самых распространенных хронических заболеваний [1,2,3].

По результатам ряда исследователей распространенность бронхиальной астмы в Республике Казахстан варьирует от 1,2% до 9,2%, что обусловлено не только влиянием внешних региональных факторов, но и использованием различным методов диагностики [4-6]. Однако, как показывают практически все исследования, проводившиеся в рамках программы ISAAC (Internacional Study of Astma and Allergy in Children) во всех регионах планеты, истинная заболеваемость бронхиальной астмой оказалась значительно более высокой, чем данные официальной статистики [7]. Расхождения между данными официальной статистики по обращаемости и результатами эпидемиологических исследований связаны также с гиподиагностикой бронхиальной астмы в различных возрастных группах.

Анализ эпидемиологических исследований по городу Астане показал, что в структуре распространенности аллергической патологии бронхиальная астма находится на 2 месте (6,3+0,03%), уступая аллергическому риниту (13,6+0,19%) [8].

Несмотря на использование все более эффективных средств для проведения противовоспалительной терапии респираторных аллергозов, до трети больных продолжают жаловаться на сохранение симптомов заболевания даже при ее проведении в адекватной возрастной дозировке.

К сожалению, лечение ингаляционными кортикостероидами, являясь наиболее эффективным из применяемых в настоящее время, обладает и целым рядом побочных свойств, включая угнетение оси «гипоталамус-гипофиз-кора надпочечников», формирование локального кандидоза и другие [9-10]. В связи с этим одним из направлений фармакотерапевтических исследований является поиск подходов, направленных на снижение дозы используемых стероидов для достижения достаточного клинического эффекта.

Одним из таких подходов может быть совместное назначение традиционных противовоспалительных препаратов – локальных кортикостероидов и препаратов солодки, противовоспалительные свойства которой также известны из литературных данных [11-14].

В качестве примера нами был выбран отечественный препарат «Рувимин», который был разработан в лаборатории химии природных соединений Института химических наук им. А.Б. Бектурова МОН РК (РК–ЛС-3 №004956 «Рувимин», в таблетках по 0,1 г.). В составе 1 таблетки данного препарата: Биосластин - 0,100 г, кислота винная пищевая – 0,195 г, натрия гидрокарбонат – 0,100 г, кальция стеарат – 0,005 г. Действующее начало препарата Биосластин – сухой очищенный экстракт корня солодки с содержанием 80% глицирризиновой и около 20% других биологически активных веществ. По результатам ряда исследователей, данный препарат обладает широким спектром фармакологической активности, проявляя противовоспалительный, антиоксидантный, иммуностимулирующий эффекты на организм [15-16].

Настоящее сообщение посвящено определению целесообразности использования препарата «Рувимин» на фоне стандартной терапии бронхиальной астмы у детей.

Материалы и методы. Под нашим наблюдением в аллергоцентре «Умит» и клинике кафедры детских болезней №1 АО «Медицинский университет Астана» на базе городской детской больницы №2 г. Астаны находились 148 детей с различной степенью тяжести бронхиальной астмы в возрасте от 6-14 лет.

Для проспективного исследования нами были сформированы две группы пациентов: группа пациентов №1, получавшие стандартную базисную терапию и таблетку плацебо (n=75); группа пациентов №2 (n=73), получавшие наряду с аналогичным спектром базисной терапии, получали препарат «Рувимин» в дозе 100 мг/кг 3 раза в сутки. Продолжительность терапии «Рувимином» составила 30 дней. Длительность наблюдения за пациентами исследуемых групп продолжалась в течение года. Критериями для включения в

группу исследования помимо возраста, были верификации диагноза бронхиальная астма, легкое, среднетяжелое, тяжелое течения заболевания. Критерии исключения из группы исследования тяжелое течение заболевания с использованием системных глюкокортикоидов более 6 месяцев.

Все наблюдаемые пациенты получали в качестве базисной терапии флютиказона пропионат (Flixotid, «CлаxoSmithKline», Великобритания) в виде дозированного ингалятора. В зависимости от степени тяжести течения БА, суточная доза препарата составляла в среднем 200-400 мкг. Для купирования приступа по требованию пациенты получали β_2 -адреномиметик короткого действия — сальбутамол.

Рандомизированное распределение по группам проводили в компьютерной программе «Монте Карло» (выпадение случайных цифр) [17]. Для оценки эффективности терапии использовали вторичные (суррогатные) точки — среднесуточная доза флютиказона пропионата, измерение пиковой скорости выдоха. Дополнительный тест - исследование показателей мукоцилиарного клиренса мерцательного эпителия слизистой полости верхних дыхательных путей.

Во всех случаях регистрировали нежелательные лекарственные реакции. На фоне приема препарат «Рувимин» нами не было зарегистрировано побочного действия препарата.

Обследование включало мониторинг пиковой скорости выдоха в течение всего периода наблюдения, оценку качества жизни по специально разработанной анкете, изучение мукоцилиарного клиренса (МКЦ), активности β_2 -адренорецепторов и параметров иммунного статуса. Диагноз бронхиальной астмы ставили соответственно международным критериям на основании выявления обратимой бронхиальной обструкции, подтверждаемой в функциональных тестах. Наличие специфической сенсибилизации к атопическим аллергенам выявлялось методами кожно-аллергического тестирования.

Для сравнения показателей пиковой скорости выдоха у детей опытных групп с контролем были использованы разработанные нами ранее для столичного региона нормативы [18]. В плане получения нормативов мукоцилиарного клиренса были обследованы 30 детей аналогичного пола и возраста. Статистическую обработку полученного материала проводили с использованием t-критерия достоверности различий групп Стьюдента и Ойвина И.А [19].

Результаты и обсуждение. По данным литературы известно, что глицирризиновая кислота является синергистом кортизона, так как ее производные снижают активность фермента β -редуктазы и дельта-4,5-альфа редуктазы [20]. При назначении этого препарата метаболизм кортикоидных гормонов в организме подавляется, а продолжительность их действия нарастает [21]. Кроме того, стероидоподобное действие производных глицирризиновой и глицирретовой кислот объясняется тем, что отдельные элементы их структуры очень похожи на строение кортикостероидных гормонов [22].

Собственные исследования показали, что в 1 группе удалось снизить дозу ингаляционных глюкокортикостероидов на $14,8 \pm 3,1\%$. Положительный эффект от применения препарата заключался в сокращении количества дневных и ночных приступов, нарастании абсолютных показателей ПСВ и снижении выраженной вариабельности. У большинства более эффективно нормализовались показатели МКЦ. Особо ценным эффектом от нарушенной чувствительности β_2 -адренорецепторов, обусловленное избыточным применением сальбутамола.

Динамика показателей пиковой скорости выдоха и суточной дозы ИГКС у детей на фоне лечения

Таблица 5

№	Группы пролеченных больных	Кол-во детей (n)	Показатели ПСВ (л/мин)		Среднесуточная доза ИГКС (мкг)	
			До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
1 гр.	Дети, получавшие базисную терапию (флютиказона пропионат)	75	200,0 $\pm$ 20,5	223,3 $\pm$ 20,3	352,2 $\pm$ 22,5	300,6 $\pm$ 23,6
2 гр.	Дети, получавшие базисную терапию и «Рувимин» Р	73	208,3 $\pm$ 20,1	264,7 $\pm$ 28,7	358,7 $\pm$ 22,1	234,3 $\pm$ 18,4
				<0,05	<0,05	<0,001

Примечание: Р - достоверность различий показателей между группами

Из представленных собственных данных видно, что в группе детей, получавших наряду с ингаляционными глюкокортикостероидами еще и «Рувимин», удалось добиться снижения дозы стероидов с 300,6 до 234,3 мкг/сутки, то есть на 29,4%. Это различие оказалось статистически достоверным ($P<0,001$). Одним из критериев эффективности проводимого лечения бронхиальной астмы является снижение потребности в использовании ингаляционных β_2 -адреномиметиков. Наши исследования показали, что у детей, получавших комбинированное лечение флютиказоном пропионат и «Рувимином», потребность в использовании сальбутамола сократилась с 2,10 до 1,43 ингаляции в сутки. Это различие было высоко статистически достоверным ($P<0,001$).

Динамика показателей суточной потребности в использовании β_2 -адреномиметиков в/сутки у детей на фоне лечения

Таблица 6

№	Группы пролеченных больных	Кол-во детей (n)	Потребность в использовании β_2 -адреномиметиков в/сутки (n)	
			До лечения	После лечения
1 гр.	Дети, получавшие базисную терапию (флютиказона пропионат)	75	2,51 $\pm$ 0,1	2,10 $\pm$ 0,1
2 гр.	Дети, получавшие базисную терапию и «Рувимин» Р	73	2,60 $\pm$ 0,1	1,43 $\pm$ 0,1 <0,001

Примечание: Р - достоверность различий показателей между группами

Средние показатели пиковой скорости выдоха у детей, получавших препарат глицирризиновой кислоты, по сравнению с показателем у детей, получавших только традиционную терапию бронхиальной астмы, оказались на 31,8% более высокими также при наличии статистической достоверности указанных различий ($P<0,05$).

Несколько неожиданными для нас оказались результаты исследования показателей мукоцилиарного клиренса (Рис. 1). Если у детей контрольной группы (3 группа) показатель МЦК составил 9,9 $\pm$ 0,2 мин, то у больных бронхиальной астмой до лечения он был равен 16,6 $\pm$ 0,4 мин ($P<0,001$). В ходе лечения флютиказоном пропионат показатель снизился до 14,7 $\pm$ 0,3 мин ($P<0,001$), различаясь, таким образом, по сравнению с исходным параметром в 1,13 раза. Однако, этот показатель оказался в 1,15 раза выше, чем у детей бронхиальной астмой, получавших наряду с флютиказоном пропионат еще и «Рувимин».

В работе нами также проводилось изучение биологических маркеров выраженности воспалительного процесса при аллергопатологии [23]. Были изучены уровни эозинофилов низкой (ЭНП) и высокой плотности (ЭВП). В результате комбинированной противовоспалительной терапии отмечено значительное снижение активности аллергического воспаления. В динамике через 3, 6 месяцев от начала лечения было выявлено определенное снижение ЭНП в обеих группах. Так, через 3 месяца от начала терапии у больных 1 группы уровень ЭНП составил 86,4 $\pm$ 11,0, тогда как, во 2 группе 103,4 $\pm$ 13,8 на 1000 клеток. Через 6 месяцев после проведения комбинированной терапии количество ЭНП в 1 группе составило 58,7 $\pm$ 11,8, во 2 группе – 88,5 $\pm$ 12,0. Следует отметить, что если достоверное различие уровней ЭНП и ЭВП после лечения составило $P<0,001$. В отношении абсолютного количества ЭВП следует отметить, что до лечения их уровни в обеих группах были повышены: в 1 группе – 169,2 $\pm$ 17,1, во 2 – 165,3 $\pm$ 13,1. Через 3 месяца после проведенного лечения количество ЭВП у пациентов 1 группы снизилось до 136,8 $\pm$ 12,4, 2 группы – 152,2 $\pm$ 13,5. Полученные данные позволяют сделать следующее заключение, что комплексная терапия бронхиальной астмы с использованием препарата глицирризиновой кислоты в большей степени способствовала снижению аллергического воспаления, что проявлялось снижением абсолютного количества эозинофилов, особенно низкой плотности.

Таким образом, лечение препаратом глицирризиновой кислоты «Рувимином» не только способствовало более эффективной реабилитации детей с бронхиальной астмой, включая повышение параметров функции внешнего дыхания, но и благоприятно влияло на состояние верхних дыхательных путей, способствуя, по-видимому, снижению выраженности аллергического воспаления. Комбинированное использование противовоспалительных препаратов и глицирризиновой кислоты дает выраженный эффект в плане улучшения клинического состояния детей, нормализации иммунологических показателей у больных бронхиальной астмой.

ЛИТЕРАТУРА

1. Испаева Ж.Б. Бронхиальная астма, что нового в терапии? // Сб. тез. V Междун. Науч. – практ. конф. «Астма и аллергия». - Алматы. – 2005. - С. 54-56.
2. Мизерницкий Ю.Л., Царегородцев А.Д. (ред.). Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. М.: 2005. - Вып.5. – 356 с.
3. Duncan K. Acute asthma in children of school age // BMJ 2010. - doi:10.1136/bmj.;340:c .988
4. Сыздыкова А.С., Жаксылыкова Г.А., Розенсон Р.И. Распространенность и структура респираторных аллергозов у детей Восточного региона Казахстана // Современные проблемы педиатрии и детской хирургии: сб. науч. тр. респ. конф. – Алматы. - 2002. – С.100-101.
5. Тулеутаева Г.К., Кикимбаева Р.К., Ертұспаева Г.К. и соавт Особенности бронхиальной астмы у детей Восточного региона Казахстана // Тезисы докл. IV Междун. конгр. пульмонологов Центральной Азии. – Астана. – с.46
6. Жаксылыкова Г.А., Тыныбеков А.С., Сыздыкова А.С. и соавт. Сравнительный анализ распространенности бронхиальной астмы среди школьников в отдельных городах Казахстана // Сб. науч. тр. междун. Конф. «Пути повышения эффективности медицинской помощи детям», Алматы, 2005. – с. 86-88
7. Sundaru H. Epidemiology of asthma // Acta med Indones. - 2005. - Vol.37. -N.1- P.1-2
8. Скучала Л.Н. Бронхиальная астма у детей: клинико-эпидемиологическая характеристика, оптимизация диагностики и лечения: автореф....докт. мед. наук: 14.00.36. – Астана. Казахская государственная медицинская академия.- 2005. – 55 с.
9. Nippon Rinsha Sudden asthma dekt: etiologi and prention // Med.I.- 2005/ Jul; 63(7): 1214-9.
10. Нишева Е.С. Ингаляционные глюкокортикоиды. // С-П. - 2000. - 43 с.
11. Didonato A. J., Saatciogly F., Karin M. Molecular mechanisms of immunopression and antiinflammatori activities by glucocorticoids. // Am. J. Resper. Crit Care Med. – 2002 – Vol. 150.
12. Арыстанова Т.А., Айнабаева Ш.А., Филиппович Г.С., Ордабаева С.К. Новые противовирусные и иммуномодулирующие препараты на основе компонента корня солодки// Материалы III Международного Междисциплинарного Конгресса «Нейронаука для медицины и психологии». – Судак, Крым, Украина. – 2007. – С.45-47
13. [Kelly-Pieper K, Patil SP, Busse P, Yang N, Sampson H, Li XM, Wisnivesky JP, Kattan M. Safety and tolerability of an antiasthma herbal Formula \(ASHMI\) in adult subjects with asthma: a randomized, double-blinded, placebo-controlled, dose-escalation phase I study. // J Altern Complement Med. 2009 Jul;15\(7\):735-43.](#)
14. Кузденбаева Р.С., Хайруллина З.С., Есенжулова А.Б. Перспективы применения масла солодки при бронхиальной астме // в кн.: Материалы междун. конф. «Актуальные проблемы аллергологии и иммунологии». – 2005. – С. 112-119.
15. Арыстанова Т.А. Создание отечественного гепатопротектора препарата корня солодки // Фар. бюллетень. - 2001. - №3. – С.12-14
16. Исаева Л.З, Аскамбаева К.А., Хабижанов Б.Х., Северова А.Е. Абдукаримов Б.У. Использование рувина у детей с артериальной гипотензией // Сборник материалов V Международного конгресса кардиологов тюркоязычных стран. – Алматы. - 2005. – С. 116
17. Сапарова Л.Т., Карибжанов А.А., Розенсон Р.И. Прогностическое значение типов суточных кривых пикового потока при бронхиальной астме.// Астана медициналык журналы. - 2003. - №1. - С.72-74
18. Плохинский Н.А. Биометрия. – М.: Изд-во МГУ.1990. – 470 с.
19. Prete C.D., Romagnani S. The role of Th1 and Th2 subsets in human infectious diseases. // Trends Microbiol. - 2004.- Vol.2.- P.16-19
20. Nagao Y., Sata M., Suzuki M. et al. Effectiveness of glycyrrhizin for oral lichen planus in patients with chronic HCV infection. // J. Gastroenterol. – 2002.- Vol. 16.- P.168-172
21. Kroes B.M., Beukelman C.J., Van Den Berg A.J. et al. Inhibition of human complement by beta- glycyrrhetic acid. // Immunology.- 2003.- Vol.60.- P.118-120
22. Is the pharmacology of corticosteroids in the lung modified by age?// Med. J Aust.- 2005/ Jul. 4; 183 (1 Suppl): S. 47-8
23. Берестецкий А.Б., Лещенко И.В., Бельтюков Е.К., Попова С.Д., Кардашина И.А. Различия свойств эозинофилов крови у больных бронхиальной астмой, атопическим дерматитом и описторхозом // Пульмонология. – 1997.- №4.- С.34-42