

Уральский Государственный Медицинский Университет, г. Екатеринбург.  
МАУ ДГКБ№9, г.Екатеринбург.

## ОРВИ и бронхиальная астма у детей дошкольного возраста.

### Оптимизация лечения и профилактики.

Ершова А.В., заочный аспирант кафедры инфекционных болезней, врач-пульмонолог МАУ ДГКБ №9, г. Екатеринбург;

Сабитов А.У., зав. кафедрой инфекционных болезней и клинической иммунологии УГМУ Минздрава России, главный специалист по инфекционным болезням у детей Минздрава Свердловской области, проректор УГМУ по довузовской и постдипломной подготовке, профессор, д.м.н.

**Евразийский форум «национальное здравоохранение: международный диалог»  
Екатеринбург, 2015год.**

## Актуальность проблемы

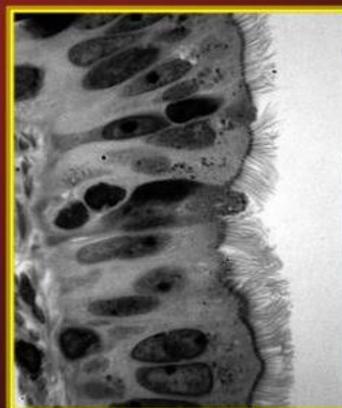
- В последние годы во всем мире, отмечается тенденция к увеличению распространённости вирус-индуцированных обострений **бронхиальной астмы** ( Nichols WG, Clin Mic Rev, 2008 ).
- По данным российских и зарубежных исследований ОРВИ является причиной около 50%, а по некоторым данным до 90% обострений БА ( Огородова Л. М., 2002; Германенко И.Г., 2007; Харламова Ф.С., 2007; Зайцев А.А., 2008; Осидак Л.В. и соавт., 2009; World Health Organization, 2010 D. N. Payne, 2011 ).
- Вирусы способны вызывать избирательную пролиферацию Th2-лимфоцитов и связанное с этим аллергическое воспаление бронхов (Bergman K.E., Bergman R.L., Shulz J. et al. 1990, Зайцев А.А., 2008; Осидак Л.В. и соавт., 2009; World Health Organization, 2010 D. N. Payne, 2011 )

«...безуспешность лечения больных БА современными методами чаще всего связана с респираторной инфекцией, поскольку при этом эффективность современной противоастматической терапии снижается...»

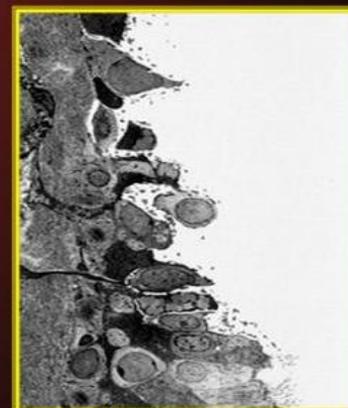
А.Г.Чучалин, 2008г.

Аллерген - индуцированное повреждение эпителия дыхательных путей может способствовать большей репликацию вируса и более тяжелым клиническим проявлениям болезни

## ASMA: PATOLOGÍA

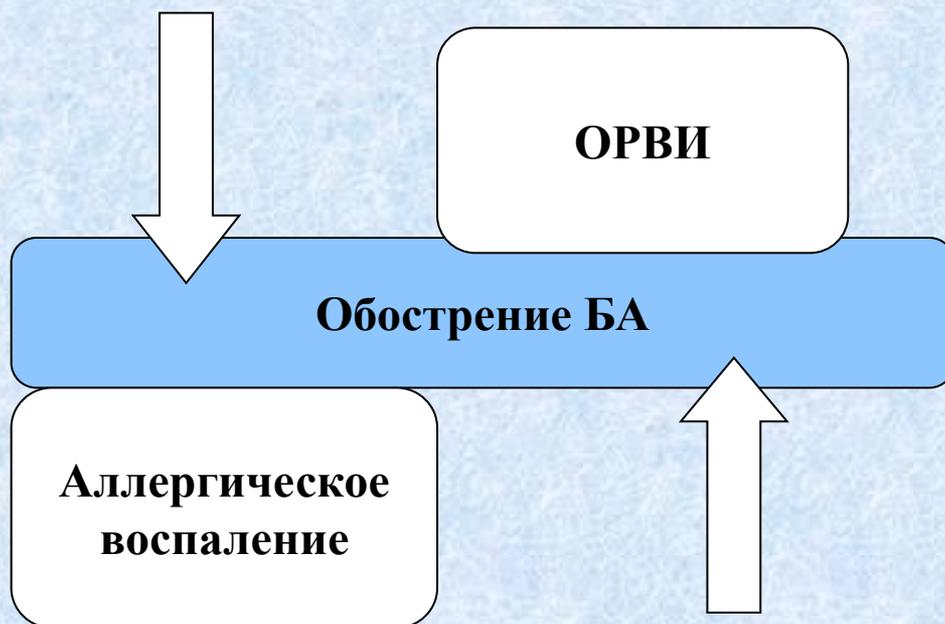


NORMAL



ASMA

Jeffery P. Asthma, Academic Press 1998



# Замкнутый круг...



# Профилактика

```
graph TD; A[Профилактика] --> B[Специфическая]; A --> C[Неспецифическая]; B --> D[Живые и инактивированные вакцины]; C --> E[Интерфероны и Индукторы интерферона]; C --> F[Иммуномодуляторы];
```

**Специфическая**

**Живые и  
инактивированные  
вакцины**

**Неспецифическая**

**Интерфероны и  
Индукторы  
интерферона**

**Иммуномодуля  
торы**

(Лыткина И.Н.2010; Бюллетень ВОЗ. 2012 (апрель);

# Преимущества индукторов интерферонов перед интерферонами



- Фармакологическую бифункциональность ИИ составляет их способность оказывать иммуномодулирующее действие и широкий диапазон противовирусной активности.

- Синтез эндгенного ИФН при введении индукторов сбалансирован и контролируется организмом на физиологическом уровне, что предотвращает побочные эффекты, наблюдаемые при передозировке экзогенного ИФН
- Не обладают антигенностью
- Вызывают пролонгированную продукцию эндогенного ИФН в физиологических дозах

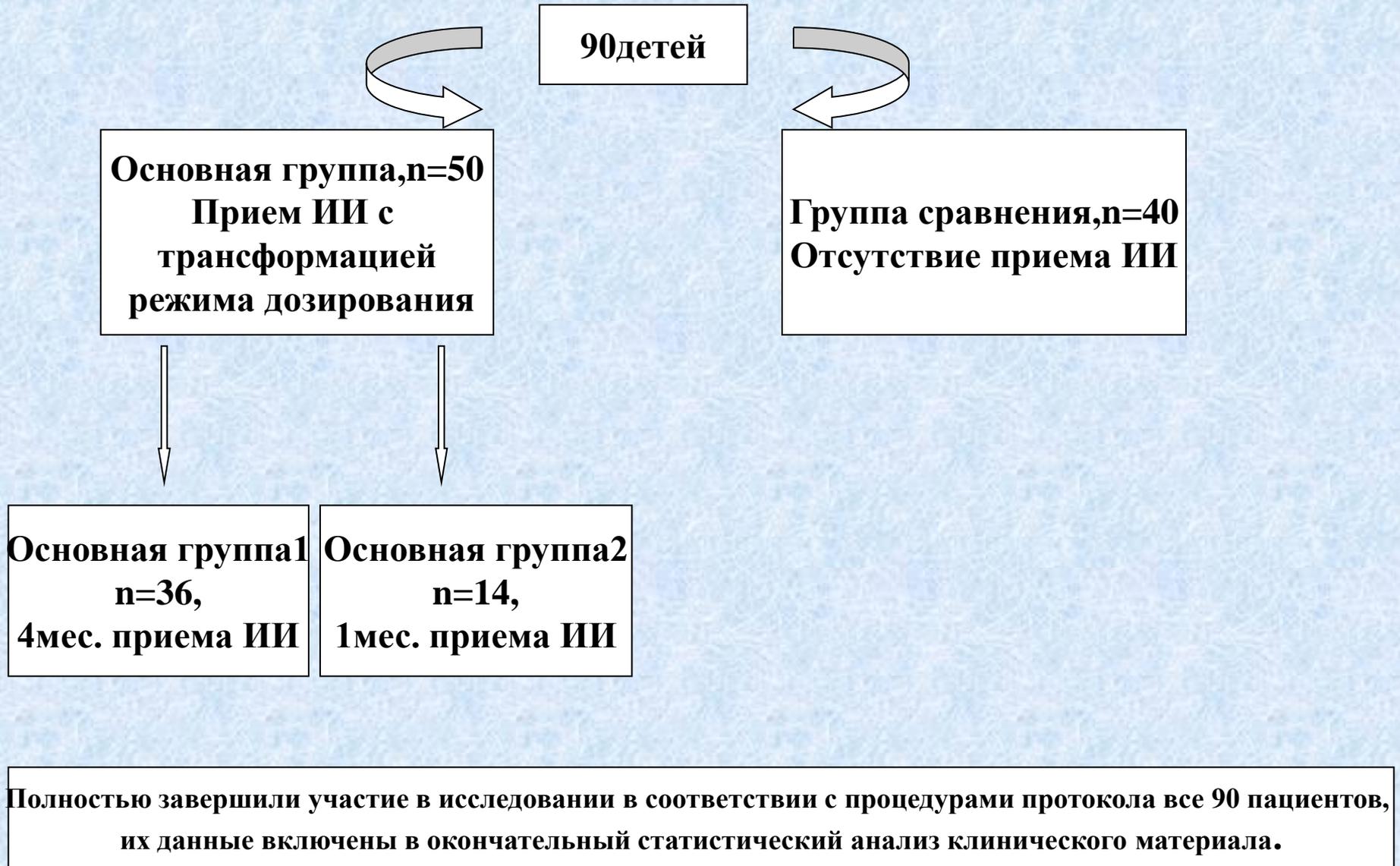
Ершов Ф. И., Антивирусные препараты, справочник, 2-е издание, Москва, 2006,

# Характеристика исследования

- Открытое
- Проспективное
- Сравнительное исследование **профилактической и терапевтической** эффективности применения Эргоферона у детей с бронхиальной астмой в сезон повышенной заболеваемости ОРВИ.
- КОЛИЧЕСТВО: 90
- ВОЗРАСТ: 3-7 ЛЕТ
- Оценка влияния приема Эргоферона в различных режимах его дозирования на частоту и тяжесть проявления эпизодов ОРВИ, динамику показателей функциональной активности легких.

До начала исследовательской работы получено одобрение локального этического комитета.

## Дизайн исследования



## Характеристика групп

- Основная группа (№1)- прием ИИ по профилактической схеме в течение 4 месяцев. При возникновении эпизода ОРВИ- схема приема лечебная в течение 5 дней. Сформирована в 1 день исследования.
- Группа сравнения (№2)- прием ИИ по профилактической схеме в течение 1 месяца. Далее в течение 3 месяцев ИИ не принимался. Группа сформирована путем дополнительной рандомизации основной группы через 1 месяц от начала исследования.
- Группа сравнения – отсутствие приема ИИ. При возникновении эпизода ОРВИ- симптоматическая терапия. Сформирована в 1 день исследования.

- **Тяжесть симптомов ОРВИ оценивали по 4-бальной шкале, где**

0 – отсутствие симптомов,

1 – легкая степень,

2 – средняя степень,

3 – тяжелая степень.

На основании выраженности каждого из симптомов ежедневно оценивалась динамика течения ОРВИ ( по данным объективного осмотра врача ).

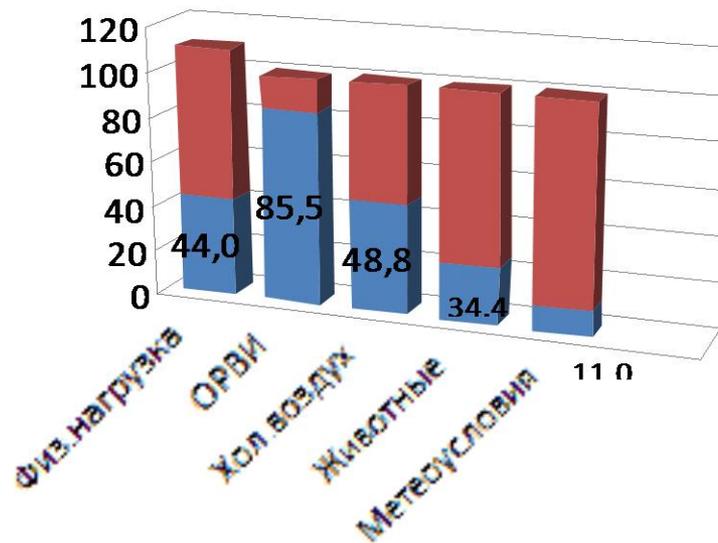
- Дополнительно при оценке суммарной тяжести каждого эпизода ОРВИ в сравниваемых группах мы использовали **формализованный подход с применением аналоговой шкалы**, где наряду с клинической симптоматикой учитывали наличие присоединившегося обострения БА на фоне ОРВИ, наличие бактериальных осложнений.
- Сумма баллов от 1 до 5 включительно расценивалось нами как легкое течение ОРВИ. При сумме баллов от 6 до 8 и более 9 течение заболевания относилось к средне-тяжелому и тяжелому соответственно

## Бальная оценка суммарной тяжести эпизода ОРВИ

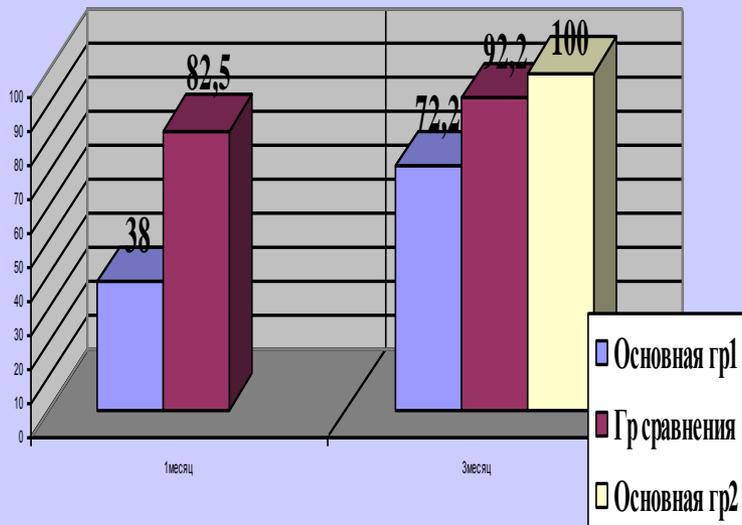
<b>Показатель</b>	<b>0 баллов</b>	<b>1 балл</b>	<b>2 балла</b>	<b>3 балла</b>
<b>Выраженность лихорадки в первый день ОРВИ</b>	<b>Отсутствие</b>	<b>37,0-37,9</b>	<b>38,0-38,9</b>	<b>39,0 и выше</b>
<b>Наличие присоединившегося обострения БА на фоне ОРВИ</b>	<b>Отсутствие</b>	<b>Снижение показателей ПСВ, без клиники</b>		<b>Снижение показателей ПСВ + клиника БОС</b>
<b>Наличие бактериальных осложнений</b>	<b>Отсутствие</b>			<b>Наличие</b>
<b>Длительность ОРВИ</b>		<b>Менее 5 дней</b>		<b>Более 5 дней</b>
<b>Проявление респираторных симптомов</b>	<b>Отсутствие</b>	<b>Минимальное</b>	<b>Умеренное</b>	<b>Выраженное</b>

# ОРВИ играет приоритетную роль в развитии обострений БА у детей дошкольного возраста

## Триггеры обострений,%

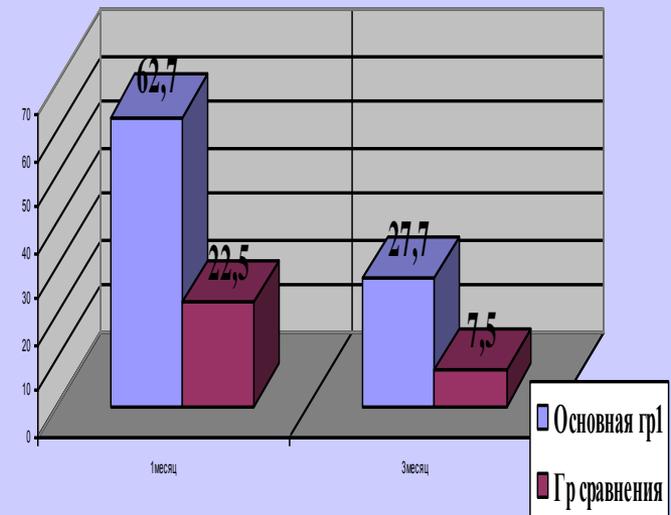


## Доля детей с эпизодами ОРВИ за 4 месяца наблюдения



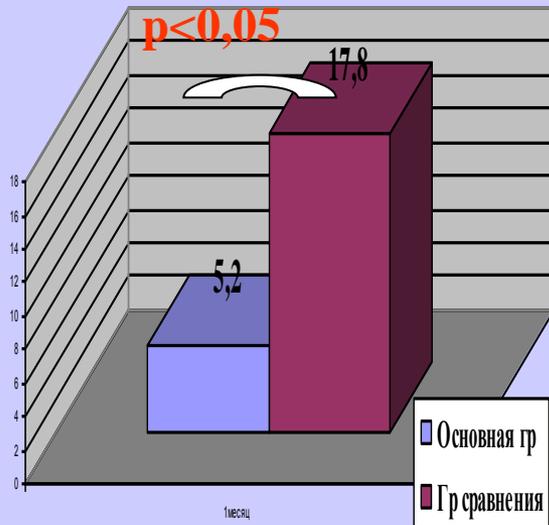
- За первый месяц наблюдения пациенты основной группы достоверно реже пациентов группы сравнения болели ОРВИ (19 (38%) против 33 (82,5%),  $p < 0,05$ ).
- Метод множественного сравнения по Кракела-Уоллису доказывает со значимой достоверностью ( $p = 0,001$ ), что пациенты основной гр1 имели за 3 месяца наблюдения меньшее количество эпизодов ОРВИ.

## Доля детей без эпизодов ОРВИ за 4 месяца наблюдения



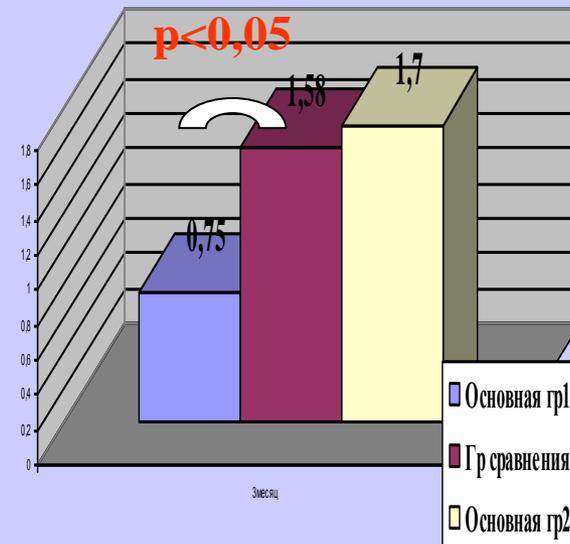
- В течение 3 месяцев наблюдения среди 13 пациентов без эпизодов ОРВИ 10 детей (76,9%) числились в основной группе 1, а среди 77 пациентов с эпизодами ОРВИ - 37 детей (48,0%) числились в группе сравнения,  $p < 0,05$ .

## Доля пациентов с повторными эпизодами ОРВИ



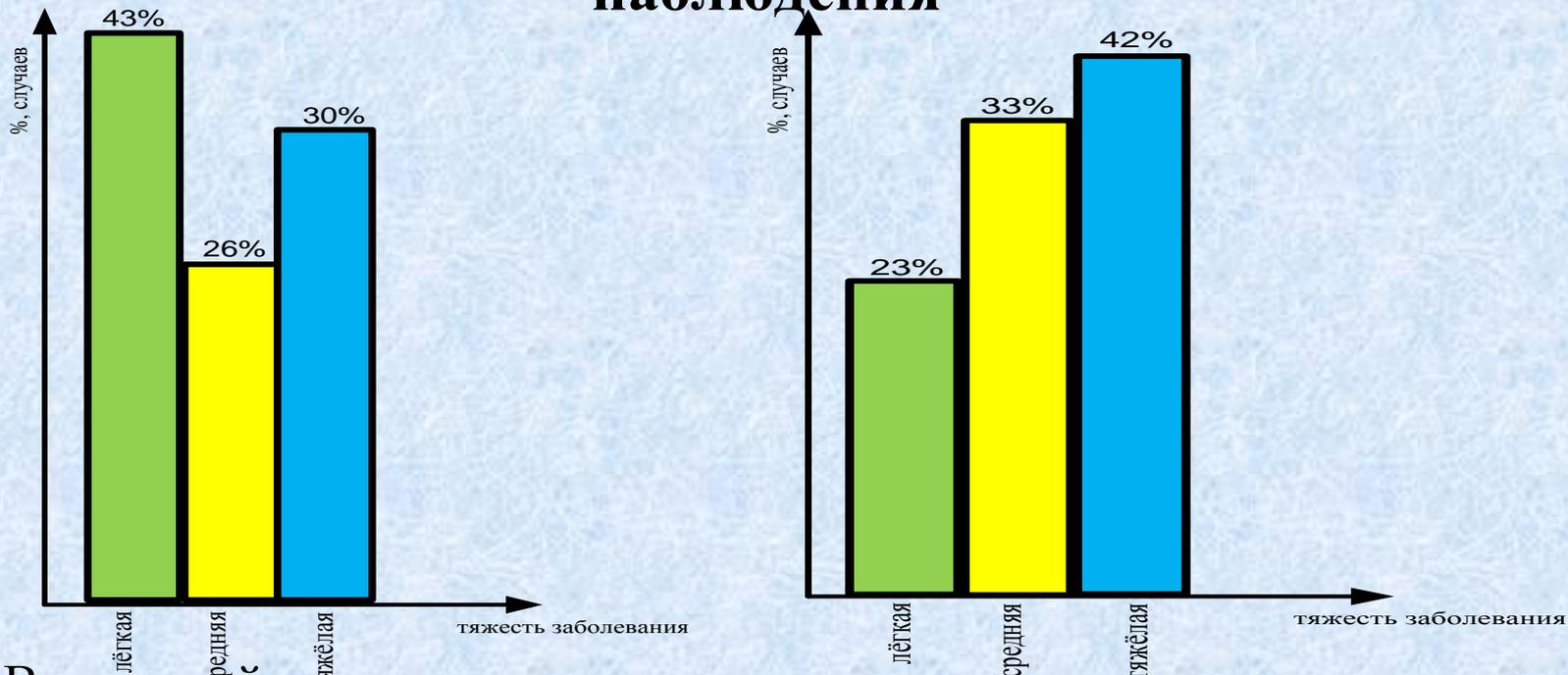
- У пациентов в группе сравнения частота повторных эпизодов ОРВИ за первый месяц наблюдения составила 17,8% от всех эпизодов ОРВИ в этой группе за обозначенный период, а в основной группе данный показатель - 5,2%.

## Кратность эпизодов ОРВИ за 3 месяца



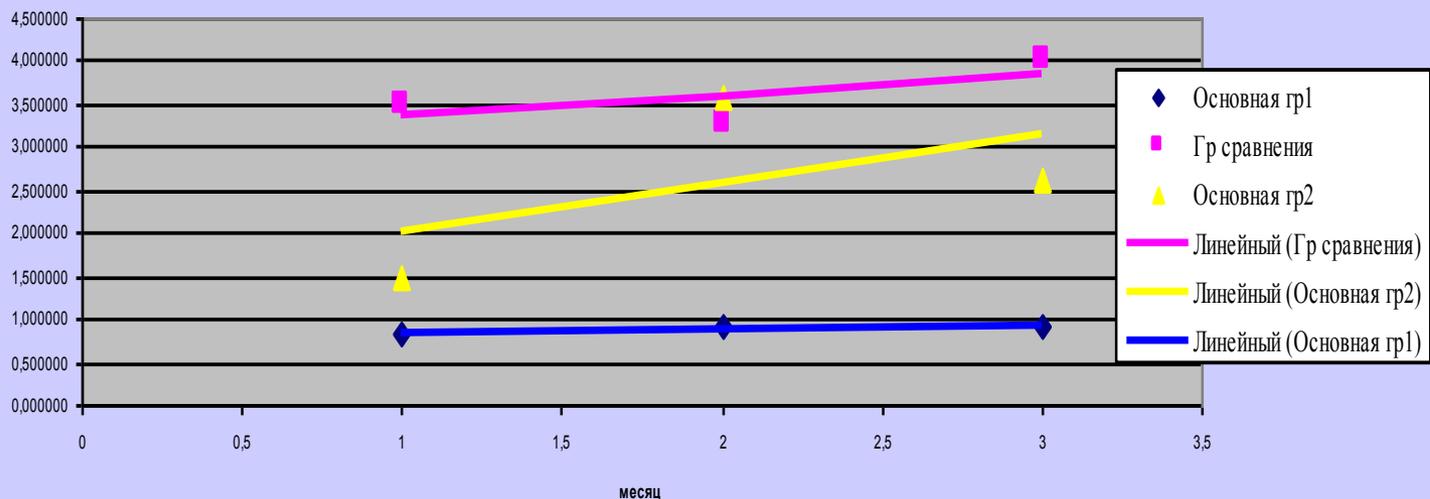
- Средняя кратность ОРВИ у одного ребенка в основной группе1 была в два раза меньше, чем в группе сравнения (0,75 и 1,58 соответственно). В основной группе2 кратность ОРВИ составляет 1,7 за счет небольшой численности группы

# Степень тяжести эпизодов ОРВИ за первый месяц наблюдения



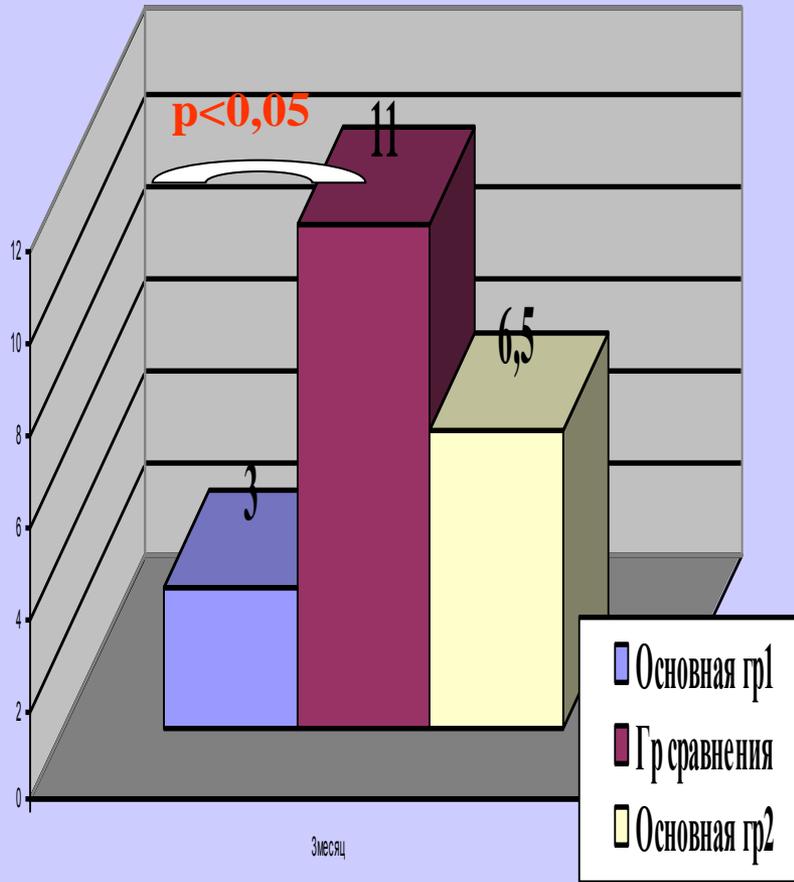
- В основной группе достоверно чаще отмечается лёгкая степень тяжести эпизодов ОРВИ ( 43% против 23%).
- В группе сравнения – тенденция к более частым эпизодам ОРВИ средне-тяжелого и тяжелого течения.

# Динамика средней суммарной тяжести эпизодов ОРВИ за 3 месяца



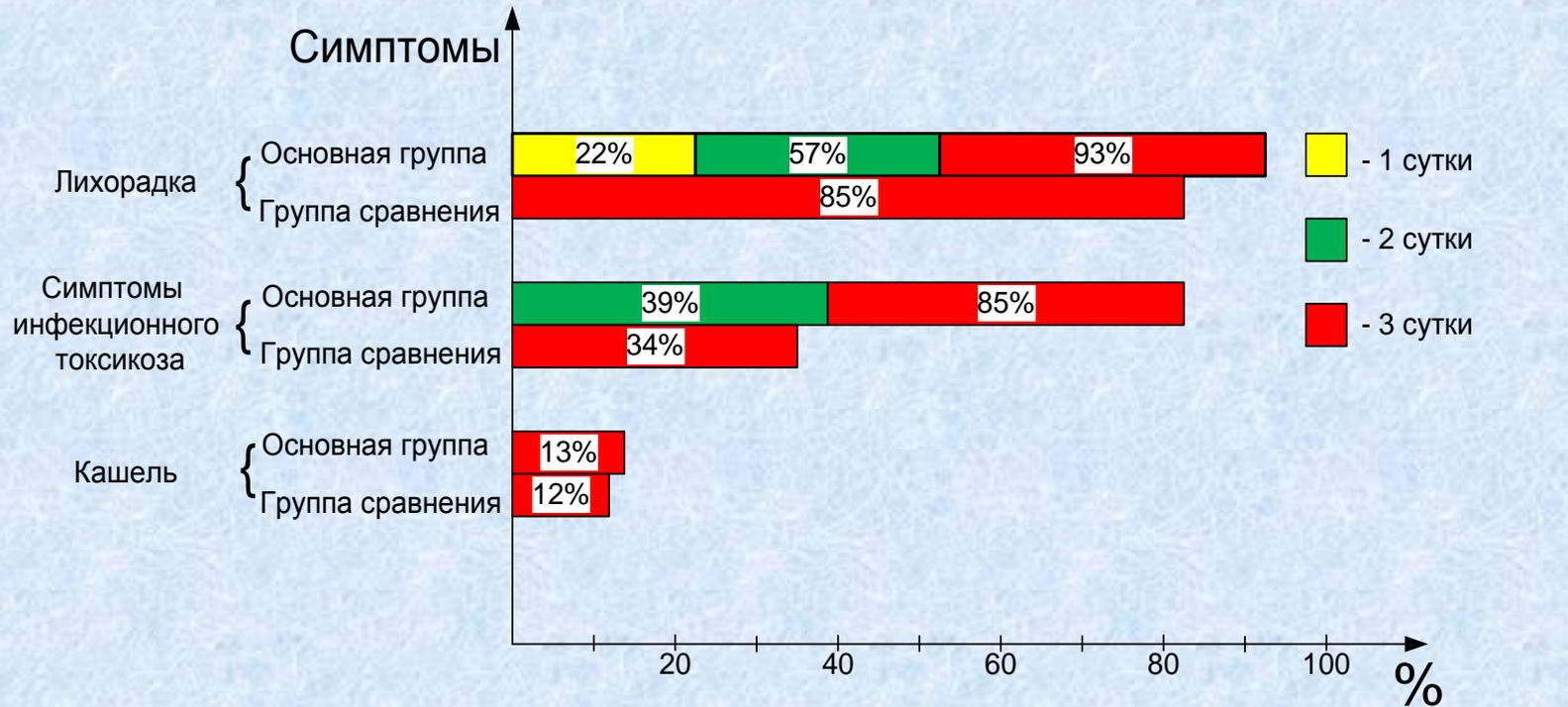
- При оценке эффективности ИИ в лечении повторных ОРВИ мы сравнивали среднюю суммарную тяжесть всех эпизодов ОРВИ в динамике за 3 месяца.
- В основной группе1 анализируемый показатель остается на стабильно низком уровне. В остальных двух группах происходит увеличение средних показателей суммарной тяжести случаев ОРВИ.
- Более высокие показатели тяжести эпизодов ОРВИ в группе сравнения мы связываем с отсутствием приема препарата.

## Средняя тяжесть эпизода ОРВИ за 3 месяца



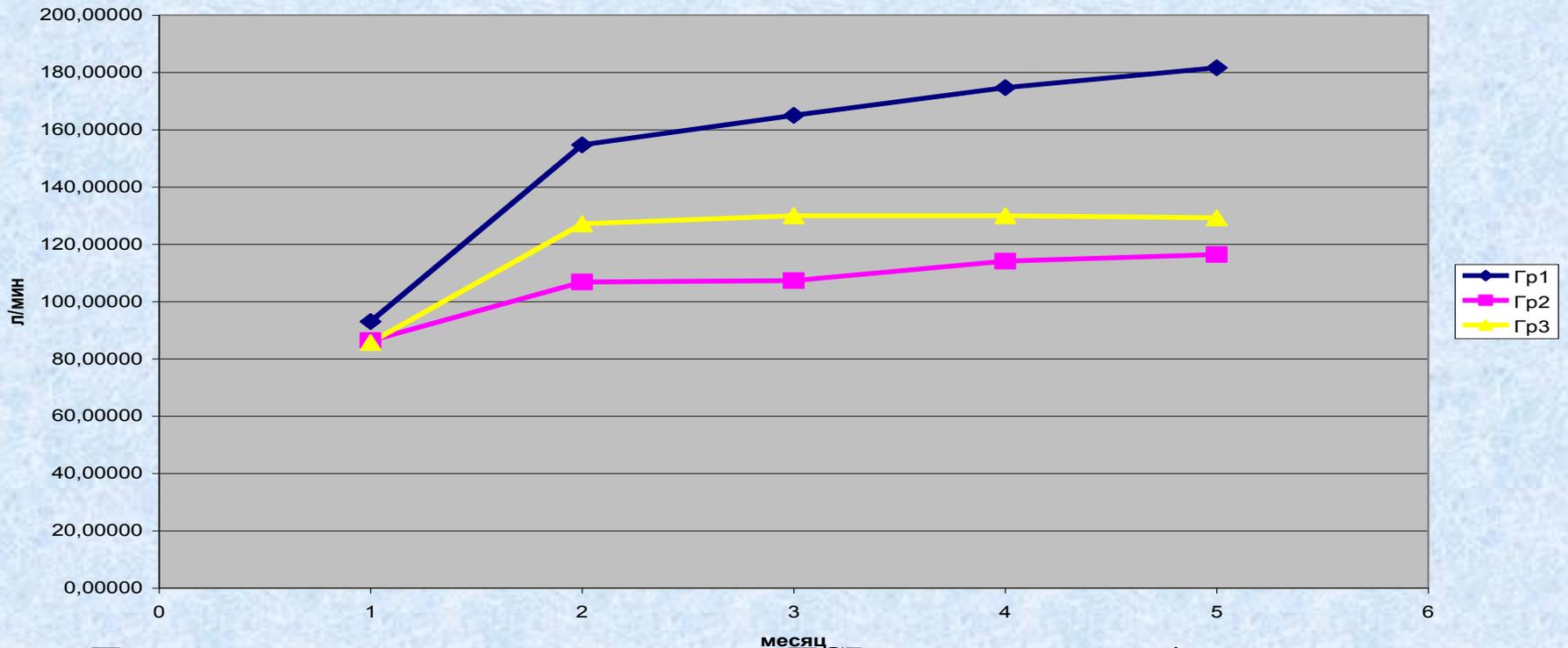
- Метод множественного сравнения по Краскелла-Уолису с достоверностью  $p < 0,05$  доказывает, что пациенты основной гр 1 имели за истекший период наблюдения достоверно меньшую среднюю суммарную тяжесть эпизода ОРВИ в сравнении с пациентами двух других групп.
- Пациенты группы сравнения не достоверно отличны по данному признаку от пациентов основной группы 2.
- Таким образом, пролонгированный прием по заданным схемам ИИ достоверно уменьшает тяжесть и частоту ОРВИ.

# Продолжительность клинических симптомов ОРВИ.



- Нормализация температуры тела в основной группе происходила у 93% детей в первые 3 суток заболевания, причем в 22% случаев – в течение 1 суток.
- В течение 3 суток в основной группе наблюдалось купирование симптомов инфекционного токсикоза в 85% случаев, в группе сравнения – в 34% случаев.
- Кашель купирован в обеих группах к концу 3 суток только небольшой части пациентов. Данный факт связан с наличием бронхиальной астмы.

Динамика средних показателей ПСВ за весь период наблюдения



- При сравнении изменений показателя ПСВ у пациентов за 4 месяца наблюдения выявлено достоверное возрастание его уровня в основной гр 1.
- В основной группе1 отмечается достоверное увеличение уровня ПСВ вне зависимости от наличия эпизодов ОРВИ за истекший период. Данный факт мы связываем с меньшим количеством и тяжестью эпизодов ОРВИ.
- В основной группе2 происходит значимое увеличение средних показателей ПСВ за первый период наблюдения, когда пациенты осуществляли прием ИИ в различных режимах дозирования. Следующие 3 месяца положительной динамики по данному признаку не наблюдается.
- В группе сравнения значимой тенденции изменения средних показателей не наблюдается

# Динамика показателей ПСВ у пациентов сравниваемых групп во время ОРВИ.

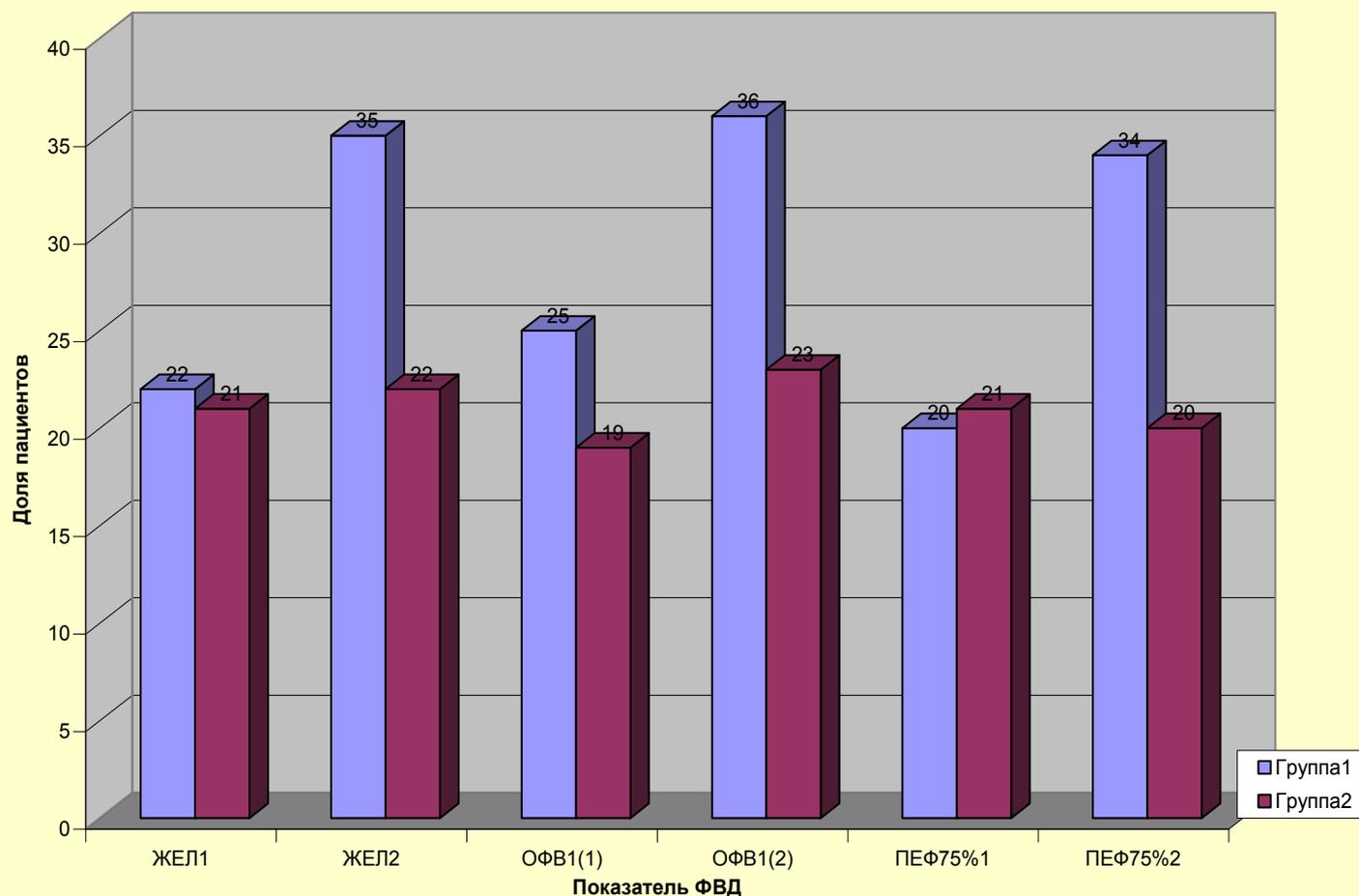
Группа	Продолжительность ОРВИ в днях ( $M \pm m$ )
Группа1	<b>4,3 ± 1,2*</b>
Группа2	<b>6,3 ± 1,8*</b>



\* - достоверность различий ( $p < 0,05$ )



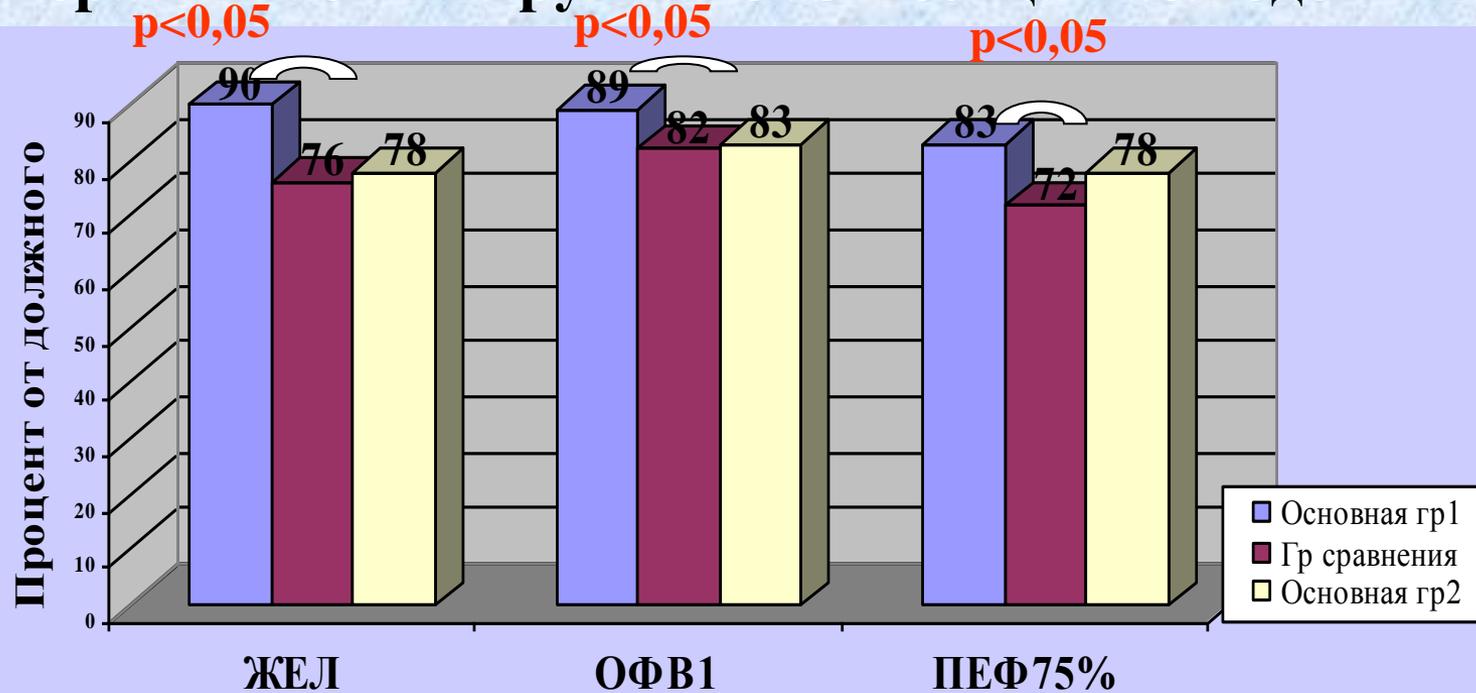
## Доля пациентов с нормализацией основных показателей спирометрии за первый месяц наблюдения



Увеличение доли пациентов основной группы, у которых произошла нормализация основных показателей ФВД. В группе сравнения отмечается тенденция к уменьшению доли пациентов с нормализацией основных показателей ФВД..

# Итоговые основные показатели спирометрии в

сравниваемых группах за 3 месяца наблюдения.



- При сравнении итоговых показателей ФВД по КР-Уолису (ОФВ, ЖЕЛ, ПЕФ25%, ПЕФ75%, ПЕФ50%) в анализируемых группах достоверны отличия со значимостью  $p < 0,05$  найдены по уровню ЖЕЛ, ОФВ и ПЕФ75%.
- При дальнейшем сравнении средних рангов показателей получены достоверные отличия с уровнем значимости  $p < 0,05$  между данными основной группой1 и группой сравнения.

# Метод БФГ.

## Динамика показателей АКРД в сформированных группах за первый месяц наблюдения после бронхолитического теста, ( $M \pm m$ , мкДж)

Группа	Средние показатели АКРД в высокочастотном диапазоне в начале исследования ( $M \pm m$ , мкДж)	Средние показатели АКРД в высокочастотном диапазоне в итоге исследования ( $M \pm m$ , мкДж)	Норма
Группа 1, n=13	0,32±0,03	0,04±0,01	0,03±0,01
Группа 2 n=7	0,34±0,03	0,38±0,03	0,03±0,01
Общая	0,35±0,03	0,18±0,02	0,03±0,01

По данным Старостиной Л. Г. 2009год. Москва

- В итоге 1 мес наблюдения показатели АКРД у пациентов из основной группы соответствовали условной норме у 90,7% детей, в а группе сравнения показатели АКРД выходили за пределы референтных значений нормы.

# Корреляционная матрица взаимосвязи основных показателей ФВД с частотой и тяжестью ОРВИ.

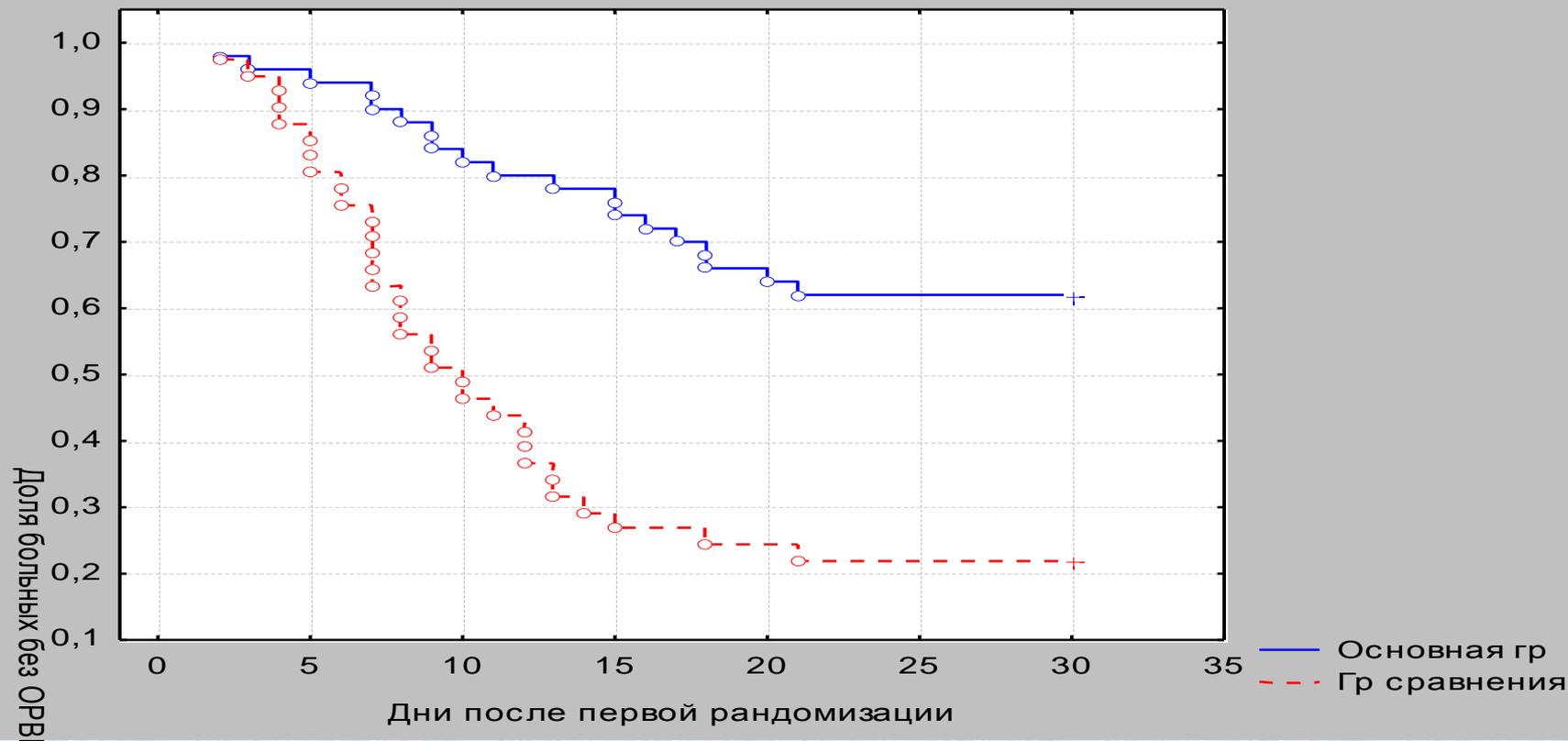
- Математическое обоснование связи анализируемых клинических и функциональных показателей было получено при корреляционном анализе с вычислением коэффициента ранговой корреляции Спирмена

- Определяется обратная корреляция между общим количеством ОРВИ в сочетании с обострением БА, суммой тяжести всех эпизодов ОРВИ, общим количеством дней с ОРВИ и итоговым значением ПСВ в группе 2 с достоверностью  $p=0,0023$ ,  $p=0,00015$ ,  $p=0,00013$ .

- В рандомизированных группах наблюдается достоверная обратная корреляционная зависимость между общим количеством эпизодов ОРВИ и их суммарной тяжестью за два периода наблюдения и итоговым значением ОФВ<sub>1</sub>, ПЕФ75% ( $p=0,02$  и  $p=0,01$ ).

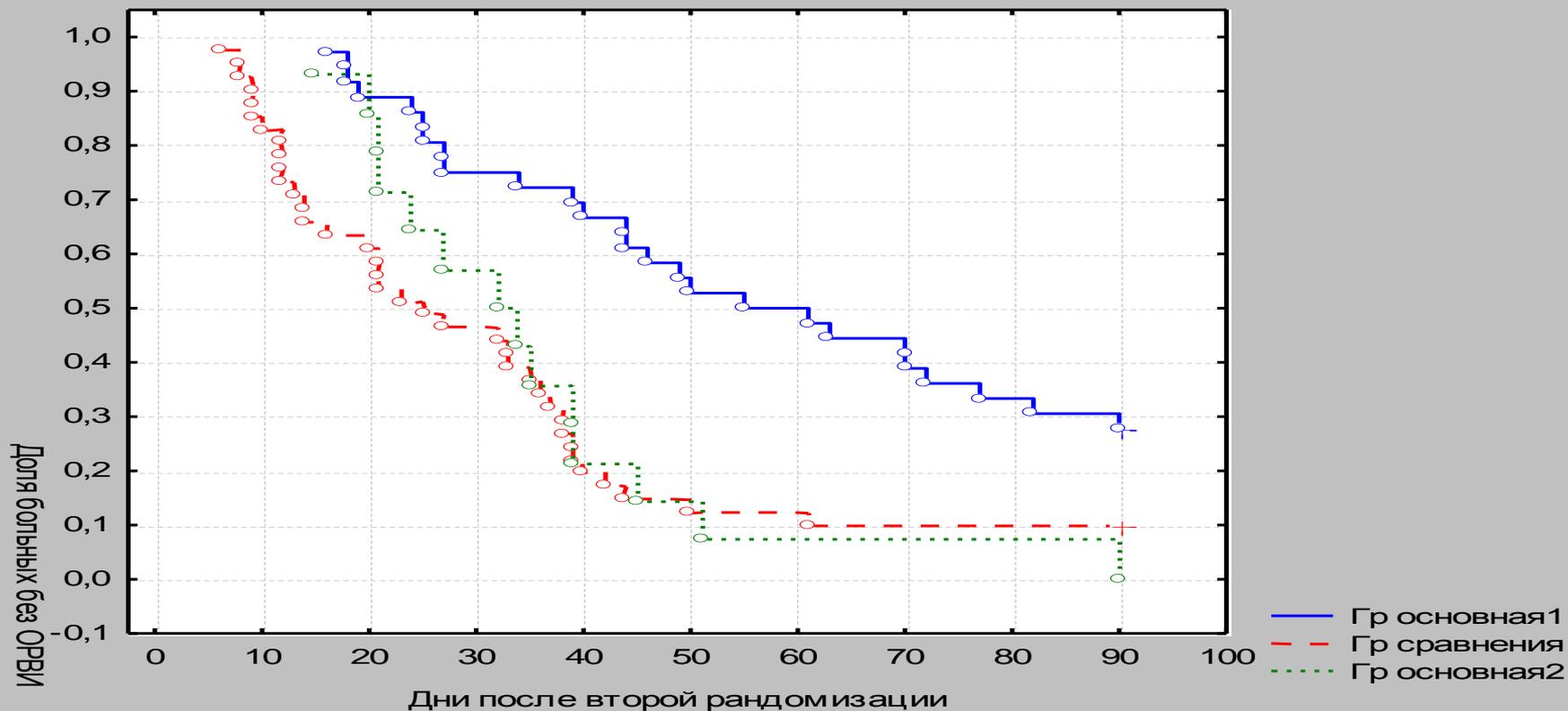
- Доля акустической работы дыхания в высокочастотном диапазоне (А3) при БФГ имеет положительную корреляционную связь с таким клиническим параметром как число перенесенных ребёнком ОРВИ и их тяжестью ( $p<0,05$ ).

## Среднее время до эпизода ОРВИ в двух сравниваемых группах за первый месяц наблюдения



- Применяя анализ выживаемости посредством F-критерия Кокса, мы получили с уровнем значимости  $p=0,0001$  следующие результаты
- В основной группе по сравнению с группой сравнения среднее время до первого эпизода ОРВИ значительно больше. В основной группе данный показатель составил - 23 дня (интерквартильный размах - 15 - 30 ), в группе сравнения – 10 (интерквартильный размах - 7 - 18).

## Среднее время до первого эпизода ОРВИ у пациентов трех групп за 3 месяца наблюдения



- Применяя анализ выживаемости посредством F-критерия Кокса, мы получили с уровнем значимости  $p=0,005$  следующие результаты:
- В основной гр1 по сравнению с двумя другими группами среднее время до первого эпизода ОРВИ в течение следующих 3 месяцев наблюдения значительно больше. В основной гр1 данный показатель составил – 58 дней (интерквартильный размах – 30 - 90 ), в гр сравнения – 25 (интерквартильный размах – 12 - 39), в основной гр2– 33 дня (интерквартильный размах – 21 - 39).

## **Выводы**

- **ОРВИ является приоритетным триггером обострений БА у детей дошкольного возраста.**
- **Применение эргоферона для профилактики ОРВИ у детей с БА значительно предотвращает развитие респираторных инфекций, в том числе снижает частоту повторных эпизодов ОРВИ.**
- **Положительная динамика клинической картины в основной группе сопровождалась улучшением показателей значений ФВД.**
- **Оценка ФВД у детей с БА необходимо проводить разными методами для лучшей диагностики и мониторинга течения заболевания.**
- **Эргоферон положительно влияет на тяжесть проявления эпизодов ОРВИ, обеспечивая возможность снизить риск полипрагмазии.**
- **Оценка профилактической эффективности ИИ за полный период наблюдения подтвердила, что наиболее выраженным защитным эффектом обладает пролонгированная до 4 месяцев схема приема препарата с трансформацией режима его дозирования.**

**Спасибо за внимание!**