

УДК 616.248-053.5-07

С. І. Сажин

Буковинський державний медичний
університет, м. Чернівці

ДІАГНОСТИЧНА ЦІННІСТЬ ПОКАЗНИКІВ НЕСПЕЦИФІЧНОЇ ГІПЕРСПРИЙНЯТЛИВОСТІ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ

Ключові слова: діти, бронхіальна
астма, гіперчутливість дихальних
шляхів, гіперреактивність бронхів

Резюме. У роботі наведені результати дослідження основних параклінічних показників, що характеризують патогенетичну ланку бронхіальної астми в дітей – гіперчутливість та гіперреактивність дихальних шляхів. Встановлено, що індикатори неспецифічної гіперсприйнятливості бронхів вірогідно відрізняються в групі дітей із контрольованим перебігом відносно неконтрольованого варіанту захворювання.

Вступ

Поширеність бронхіальної астми (БА) в дитячій популяції у світі коливається від 8 до 30%. Щороку показник захворюваності, а, відповідно, й матеріальних витрат на лікування, продовжує зростати [5]. Попри наявний широкий арсенал протизапальної терапії, рівень контролю захворювання залишається доволі низьким і не перевищує 60%. Серед причин даного явища слід виокремити відсутність швидкого клінічного ефекту від лікування, тривалість терапії, тощо [3,6]. З іншого боку, досягнення контролю дозволяє зменшити та поступово відмінити профілактичне лікування [12]. Контрольованість перебігу захворювання, згідно Глобальної ініціативи з лікування та профілактики астми (GINA), визначається за частотою денних та нічних симптомів, обмеженням фізичної активності, потребою в бронхолітиках, епізодах загострень упродовж року, а також функцією легень (об'ємом форсованого видиху за 1 сек (ОФВ₁) або піковою швидкістю видиху (ПШВ) [5,10].

Використання даних показників носить переважно суб'єктивний характер, тому практикуючі лікарі трапляються з випадками як недооцінки, так і агравації симптомів хвороби. Спірометричне обстеження з визначенням вихідних рівнів ОФВ₁ та ПШВ не завжди відображує стан дихальних шляхів, особливо в дітей із інтермітуючим, легким персистувальним перебігом, або у випадку досягнення контрольованої бронхіальної астми.

Відомо, що однією з характерних ознак БА є гіперсприйнятливість дихальних шляхів. Вказаний феномен полягає у надмірній реакції на певні провокуючі чинники у вигляді бронхообструкції різного ступеня тяжкості, що не викликає подібної реакції в більшості здорових осіб. Гіперсприйнятливості дихальні шляхи схильні до обструкції у

відповідь на значно менші дози будь-якого провокаційного агента, ніж за нормальної чутливості [4].

Дослідження гіперсприйнятливості бронхів дозволяє об'єктивізувати зміни показників функції зовнішнього дихання не лише на тлі клінічної симптоматики, але й за умови повного контролю над захворюванням, коли результати вихідної спірометрії відповідають нормальним.

Поняття «гіперсприйнятливості дихальних шляхів» є інтегральним та включає подібні за суттю, проте відмінні за механізмами розвитку, явища «гіперчутливості» та «гіперреактивності» бронхів. Чутливість більше відображує силу тригерних чинників бронхоконстрикції та визначається мінімальною дозою агента, яка призводить до зниження ОФВ₁ на 20%. У свою чергу, реактивність відображує особливості «органу-мішені» та характеризується крутизною кривої «доза-ефект» при збільшенні дози інгальованої речовини [1].

Для виявлення підвищеної чутливості дихальних шляхів до впливів подразника наразі використовують фармакологічні бронхопровокаційні тести (з гістаміном чи метахоліном) [9]. Зазвичай для цих досліджень використовують покрокове збільшення концентрації фармакологічних агентів, які знижують ОФВ₁ на 20% від базисної (РС₂₀Н, РС₂₀М) [7], причому чим вищою є гіперчутливість дихальних шляхів, тим нижчими є дані концентрації.

Гіперреактивність бронхів обчислюють із використанням показників зміненої чутливості, зокрема, визначаючи за даними «дозозалежної кривої» (ДЗК), яка відображує крутизну нахилу кривої «потік-об'єм» під час інгаляційної проби з гістаміном.

Таким чином, вивчення діагностичної цінності параклінічних методів обстеження, зокрема, ознак неспецифічної гіперсприйнятливості брон-

хів, слід визнати актуальним і перспективним не лише для верифікації контрольованості перебігу БА, але і з точки зору індивідуалізації лікування у вигляді зменшення або збільшення обсягу базисної терапії.

Мета дослідження

Визначити діагностичну цінність показників неспецифічної гіперсприйнятливості бронхів, а саме гіперреактивності та гіперчутливості, у підтвердженні контрольованого перебігу БА відносно неконтрольованого варіанту захворювання в дітей шкільного віку.

Матеріал і методи

На базі пульмонологічного відділення обласної дитячої клінічної лікарні (м.Чернівці) з дотриманням принципів біоетики обстежено 53 дитини шкільного віку, хворих на БА. Всі діти впродовж останніх 3-х місяців отримували інгаляційні глюкокортикостероїди (ІГКС) як базисну терапію. Досягнення контролю визначали за допомогою АСТ-тесту, запропонованого Е.Juniper [8]. Даний опитувальник є валідним у більшості країн, зокрема, в Україні.

На підставі результатів опитування дітей розподіляли на дві групи. Першу (I) сформували 27 дітей із контрольованим перебігом хвороби, другу (II) групу – 26 хворих із неконтрольованою БА. Середній вік дітей I групи становив $13,1 \pm 3,4$ роки, II – $13,6 \pm 2,8$ роки ($p > 0,05$), тривалість захворювання дорівнювала $7,6 \pm 2,1$ та $8,1 \pm 3,0$ років ($p > 0,05$) в групах порівняння відповідно. Хлопчиків та дівчаток у групі з контрольованим перебігом БА було 66,7% та 33,3%, а у II групі – 65,4% та 34,6% ($p > 0,05$) відповідно. Таким чином, групи були зіставлювані за основними клінічними показниками.

Окрім загальноклінічного комплексного обстеження, усім дітям визначали вихідні значення $ОФВ_1$ та ПШВ (щодо вікової норми), а також $РС_{20H}$ та ДЗК при проведенні бронхопровокаційної проби з гістаміном. Обстеження проводили на сертифікованому портативному спірографі фірми "MicroLab", а для розпилення гістаміну використовували ультразвуковий інгалятор. Тривалість інгаляції на кожній концентрації становила 1 хвилину. Тест припиняли при зниженні $ОФВ_1$ на 20% та більше від вихідного рівня, а також при досягненні концентрації гістаміну 8 мг/мл. Ускладнень під час проведення проби не відмічено.

$РС_{20H}$ розраховували за формулою [7]:

$$PC_{20H} = C_1 + \frac{(C_2 - C_1) \times (20 - R_1)}{(R_2 - R_1)}, \text{ де}$$

C_1 – передостання концентрація гістаміну ($< 20\%$ зниження $ОФВ_1$); C_2 – остання концентрація гістаміну ($> 20\%$ зменшення $ОФВ_1$); R_1 – % зниження $ФОВ_1$ після C_1 ; R_2 – % зменшення $ФОВ_1$ після C_2 .

Показник ДЗК обчислювали за формулою [13]:

$$ДЗК = \log \left(\frac{R_2}{КД} + 3 \right), \text{ де}$$

R_2 – % падіння $ФОВ_1$ після концентрації гістаміну, на якій відбулося падіння $ОФВ_1$ на 20% і більше;

КД – кумулятивна доза гістаміну – сума доз речовини, що надійшла у дихальні шляхи пацієнта на кожному кроці тестування.

Результати аналізували за допомогою методів біостатистики з розрахунком критерію вірогідності за Стьюдентом (для абсолютних показників) та критерію вірогідності за методом кутового перетворення Фішера (для відносних чисел), а також методів клінічної епідеміології з визначенням чутливості (ЧТ), специфічності (СП), прогностичної цінності позитивного (ПЦПР) та негативного результатів (ПЦНР), відношенням правдоподібності позитивного (ВППР) та негативного результатів (ВПНР) [2] показників $ОФВ_1$, ПШВ, $РС_{20H}$ та ДЗК.

Обговорення результатів дослідження

Встановлено, що в дітей із контрольованим перебігом БА вихідний рівень $ОФВ_1$ становив $105,0 \pm 3,2\%$, у пацієнтів із неконтрольованим варіантом – $87,2 \pm 3,9\%$ ($p < 0,01$). Показник ПШВ у дітей груп порівняння також володів вірогідними відмінностями: $89,5 \pm 2,2\%$ проти $73,8 \pm 4,3\%$ відповідно ($p < 0,01$). Виявлені відмінності свідчили про коректно сформовані групи порівняння.

Показник $РС_{20H}$, що характеризував гіперчутливість дихальних шляхів, у групі дітей із контрольованим перебігом захворювання становив $3,1 \pm 1,1$ мг/мл, у II групі – $0,7 \pm 0,2$ мг/мл ($p < 0,05$) (рис. 1).

Таким чином, оптимальна контрольована терапія призводила до підвищення порогу чутливості дихальних шляхів. Але тривалий запальний процес бронхів як у групі дітей із контрольованим, так і неконтрольованим варіантами, не дозволив у тримісячний термін нормалізувати даний показник [11].

Гіперреактивність бронхів визначали за рівнем ДЗК, яка склала в I групі в середньому – $2,0 \pm 0,1$ ум.од., а в II – $2,5 \pm 0,1$ ум.од ($p < 0,01$) (рис. 2).

Діагностична цінність спірометричних показників виявлення контрольованого перебігу бронхіальної астми в дітей

Показники	Діагностична цінність, 95% ДІ					
	ЧТ, %	СП, %	ПЦПР, %	ПЦНР, %	ВППР, ум.од.	ВПНР, ум.од.
ОФВ ₁ з розподільчою точкою, більшою за 80%	96,3% (81,0-99,9)	38,5% (20,2-59,4)	61,9% (45,6-76,4)	90,9% (58,7-99,7)	1,6	0,1
ПШВ з дискримінаційною точкою, що перевищує 80%	70,4% (49,8-86,2)	65,4% (44,3-82,8)	67,9% (47,6-84,1)	68,0% (46,5-85,0)	2,0	0,45
РС ₂₀ Н з розподільчою точкою, що перевищує 0,7 мг/мл	51,9% (32,0-71,3)	77,0% (56,4-91,0)	70,0% (45,7-88,1)	60,6% (42,1-77,1)	2,2	0,6
ДЗК з розподільчою точкою, яка не перевищує 1,65 ум.од.	70,4% (49,8-86,3)	88,5% (69,8-97,6)	86,4% (65,1-97,1)	74,2% (55,4-88,1)	6,1	0,3

Таким чином, істотні відмінності показників гіперреактивності дихальних шляхів у двох клінічних групах пояснюються відсутністю виражених морфологічних змін (потовщення базальної мембрани), а отже, адекватна базисна терапія може запобігти процесові ремоделювання стінок бронхів у дітей шкільного віку [11].

У таблиці наведена діагностична цінність спірометричних показників у верифікації контрольованого варіанту бронхіальної астми в дітей шкільного віку.

Таким чином, визначення вихідного рівня ОФВ₁ з розподільчою точкою, більшою за 80% (згідно GINA), для диференціювання контрольованої та неконтрольованої БА володіє високою чутливістю та прогностичною цінністю негативного результату. Частка хибнонегативних результатів дорівнювала 3,7%, проте хибнопозитивних - 61,5%. Це дозволяє при негативному тесті практично виключити потрапляння дітей із групи з контрольованим перебігом хвороби в когорту пацієнтів із відсутністю контролю та уникати необґрунтовано високих доз ІГКС. Використання даного тесту з метою діагностики контрольованого перебігу захворювання відносно неконтрольованого дозволяє збільшити посттестову ймовірність лише на 11,5%.

Дещо нижчою в порівнянні з ОФВ₁ виявилась діагностична цінність ПШВ. Частка хибнопозитивних та хибнонегативних результатів дорівнювала 34,6% та 29,6% відповідно. Тільки за рахунок вищої специфічності посттестова ймовірність при застосуванні даного показника дорівнює 66,7%, що на 5% перевищує аналогічний для ОФВ₁.

На нашу думку, недостатня специфічність та прогностична цінність позитивного результату даних тестів призводить до неаргументованого зниження базисної терапії в третини дітей із неконтрольованим перебігом захворювання.

Діаграма розмаху РС20Н

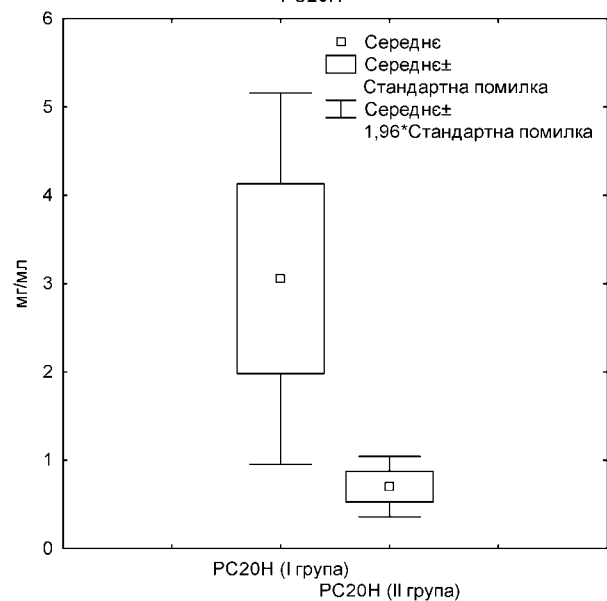


Рис. 1. Показники гіперчутливості бронхів у групах порівняння.

Діаграма розмаху ДЗК

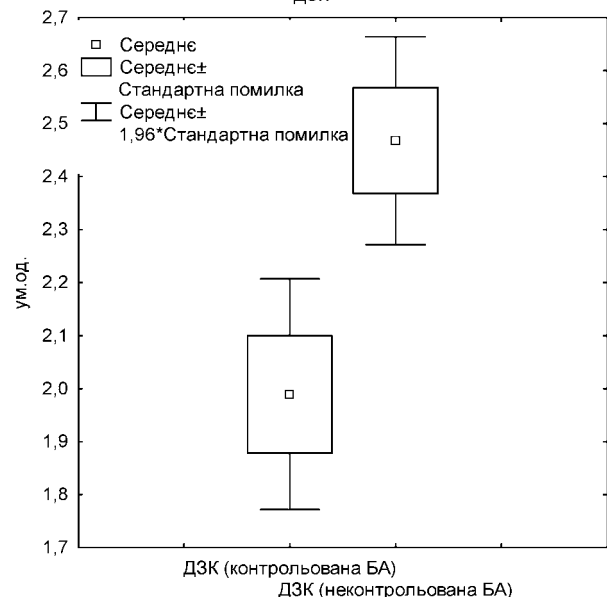


Рис. 2. Показники гіперреактивності дихальних шляхів у I та II клінічних групах.

Діагностична цінність показника PC₂₀N з розподільною точкою, що перевищувала 0,7 мг/мл, за рахунок вищої в порівнянні з ОФВ₁ та ПШВ специфічності, прогностичної цінності позитивного результату дозволяє покращити діагностику контрольованого перебігу захворювання щодо його неконтрольованого варіанту. Проте, посттестова ймовірність верифікації контрольованої БА практично не змінилася й становила 18,7%.

ДЗК із розподільною точкою, яка не перевищувала 1,65 ум.од., для підтвердження контролю над хворобою, характеризувалася найвищою діагностичною цінністю, що дозволяє при позитивному тесті з високою ймовірністю виключити потрапляння дітей із неконтрольованою БА в групу пацієнтів із контрольованим перебігом хвороби, а отже зменшити кількість помилок щодо необґрунтованої деескалації профілактичного лікування. При використанні даного тесту з метою верифікації контрольованого перебігу БА відносно неконтрольованого варіанту посттестова ймовірність збільшується на 35,9%.

Висновки

1. Визначення вихідного рівня ОФВ₁ та ПШВ у дітей шкільного віку, хворих на БА, є достатньо чутливими інструментальними методами діагностики рівня контролю БА.

2. Показники гіперчутливості бронхів дозволяють покращити діагностику контрольованої БА, але високий відсоток хибнопозитивних результатів вимагає застосовувати ці тести в комплексно-му обстеженні хворих дітей.

3. Висока специфічність тесту по визначенню гіперреактивності дихальних шляхів за рівнем ДЗК дозволяє рекомендувати для підтвердження контрольованого перебігу хвороби відносно неконтрольованого варіанту.

Перспективи подальших досліджень

Дослідження активності запального процесу дихальних шляхів у дітей із контрольованим перебігом бронхіальної астми.

Література. 1. Безруков Л.О. Гіперсприйнятливості дихальних шляхів – ключовий феномен бронхіальної астми в дітей (огляд літератури) / Л.О. Безруков, О.К. Колоскова // Журнал «Здоровье ребенка». – 2007. – № 6(9) 2. Флетчер Р. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины / Р.Флетчер, С.Флетчер, Э.Вагнер.; пер. с англ. С.Е. Башинского [3-е изд.]. – М.: Медиа Сфера, 2004. – 352с. 3. Bateman E.D. Is overall asthma control being achieved? A hypothesis-generating study / E.D. Bateman, J. Bousquet, G.L. Braunstein // Eur. Respir. J. – 2001. – Vol. 17. – P.589-595. 4. Dolovich J. Airway hyperresponsiveness: mechanisms and relevance. J. Dolovich, P. O'Byrne, F. Hargreave // Pediatric Allergy and Immunology. – 2007. – Vol. 3. – P.163-170. 5. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (updated 2008) // NHLBI/WHO Workshop Report. – 2008. – 92 p. 6. Poor asthma control in children: evidence from epidemiological surveys and implications for clinical practice / [P. Gustafsson, K. Watson, K. Davis, K. Rabe] // International Journal of Clinical Practice. – 2006. – Vol. 60. – № 3. – P. 321-334. 7. Juniper E.F. Histamine and Methacholine inhalation tests / E.F. Juniper, D.W. Cockcroft, F.E. Hargreave // Lund, Sweden. – 1994. – 51 p. 8. Juniper E.F. Measuring asthma control. Clinic questionnaire or daily diary? / Juniper E.F., O'Byrne P.M., Ferrie P.J. [et al] // Am. J. Respir. Crit. Care. Med. – 2000. – Vol. 162. – P. 1330-1334 9. Diagnosing asthma in children: What is the role for methacholine bronchoprovocation testing? / [J.J. Liem, A.L. Kozyrskyj, D.W. Cockcroft, A.B. Becker] // Pediatric Pulmonology. – 2008. – Vol.43. – P.481-489. 10. Nathan R. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control / R. Nathan, C. Sorkness, M. Kosinski // J. Allergy Clin. Immunol. – 2004. – Vol. 113(1). – P. 59-65. 11. Relationship of Airway Wall Thickness to Airway Sensitivity and Airway Reactivity in Asthma / A. Niimi, H. Matsumoto, M. Takemura [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2003. – Vol. 168. – P. 983-988. 12. Not All Children with Under-Control Asthma are Controlled / G. Ricci, A. Dondi, E. Calamelli [et al.] // Open. Respir. Med. J. – 2008. – Vol. 2. – P. 1-6. 13. Determinants of airway responsiveness to histamine in children / S.W. Turner, L.J. Palmer, P.J. Rye [et al.] // Eur. Respir. J. – 2005. – Vol.25. – P.462-467.

– 2007. – Vol. 3. – P.163-170. 5. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (updated 2008) // NHLBI/WHO Workshop Report. – 2008. – 92 p. 6. Poor asthma control in children: evidence from epidemiological surveys and implications for clinical practice / [P. Gustafsson, K. Watson, K. Davis, K. Rabe] // International Journal of Clinical Practice. – 2006. – Vol. 60. – № 3. – P. 321-334. 7. Juniper E.F. Histamine and Methacholine inhalation tests / E.F. Juniper, D.W. Cockcroft, F.E. Hargreave // Lund, Sweden. – 1994. – 51 p. 8. Juniper E.F. Measuring asthma control. Clinic questionnaire or daily diary? / Juniper E.F., O'Byrne P.M., Ferrie P.J. [et al] // Am. J. Respir. Crit. Care. Med. – 2000. – Vol. 162. – P. 1330-1334 9. Diagnosing asthma in children: What is the role for methacholine bronchoprovocation testing? / [J.J. Liem, A.L. Kozyrskyj, D.W. Cockcroft, A.B. Becker] // Pediatric Pulmonology. – 2008. – Vol.43. – P.481-489. 10. Nathan R. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control / R. Nathan, C. Sorkness, M. Kosinski // J. Allergy Clin. Immunol. – 2004. – Vol. 113(1). – P. 59-65. 11. Relationship of Airway Wall Thickness to Airway Sensitivity and Airway Reactivity in Asthma / A. Niimi, H. Matsumoto, M. Takemura [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2003. – Vol. 168. – P. 983-988. 12. Not All Children with Under-Control Asthma are Controlled / G. Ricci, A. Dondi, E. Calamelli [et al.] // Open. Respir. Med. J. – 2008. – Vol. 2. – P. 1-6. 13. Determinants of airway responsiveness to histamine in children / S.W. Turner, L.J. Palmer, P.J. Rye [et al.] // Eur. Respir. J. – 2005. – Vol.25. – P.462-467.

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ГИПЕРВОСПРИИМЧИВОСТИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

С. И. Сажин

Резюме. В работе приведены результаты исследований основных параclinical показателей, которые характеризуют патогенетическое звено бронхиальной астмы у детей – гиперчувствительность и гиперреактивность дыхательных путей. Установлено, что индикаторы неспецифической гипервосприимчивости бронхов достоверно отличаются в группе детей с контролируемым течением относительно неконтролируемого варианта заболевания.

Ключевые слова: дети, бронхиальная астма, гиперчувствительность дыхательных путей, гиперреактивность бронхов.

THE DIAGNOSTIC VALUE INDICATORS OF NONSPECIFIC HYPERRECEPTIVENESS OF BRONCHIAL TUBES IN SCHOOL-AGE CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA

S. I. Sazhyn

Abstract. The results of investigations of the basic paraclinical indicators that characterize pathogenetic link of bronchial asthma in children – hypersensitivity and airway hyperreactivity has been studied in the paper. It has been established that indicators of bronchial nonspecific hyperreceptiveness are different for certain in group of children with well controlled course of the disease pertaining the uncontrolled variant.

Key words: children, bronchial asthma, airway hypersensitivity and hyperreactivity.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol.- 2010.- Vol.9, №1 (31).-P.65-68.

Надійшла до редакції 25.02.2010

Рецензент – проф. Т. В. Сорокман

© С. І. Сажин, 2010