

УДК 616.248-053.2-07

Сажин С.І.

**Чи доцільно використовувати бронхопровокаційні тести у дітей для діагностики контролюваного перебігу бронхіальної астми?**Кафедра педіатрії та дитячих інфекційних хвороб (зав. каф. – проф. О.К.Колоскова)  
Буковинського державного медичного університету

**Резюме.** У роботі представлені результати досліджень неспецифічної гіперсприйнятливості дихальних шляхів до прямих та непрямих бронхопровокаційних чинників у дітей, хворих на бронхіальну астму. Показано, що індекс бронхоспазму та показник лабільності бронхів з розподільною точкою 7,5% та 19,0% відповідно при проведенні проби з дозованим фізичним навантаженням мали високу чутливість та прогностичну цінність негативного результату у верифікації контролюваної бронхіальної астми відносно її неконтрольованого перебігу. Пряма бронхоконстрикторна проба з визначенням провокаційної концентрації та дози гістаміну з розподільною точкою 0,61 мг/мл та 0,2 мг/хв відповідно характеризувалась високою специфічністю та прогностичною цінністю позитивного результату щодо вирізнення контролюваного перебігу бронхіальної астми відносно її неконтрольованого варіанту в дітей шкільного віку.

**Ключові слова:** діти, бронхіальна астма, гіперсприйнятливості дихальних шляхів.

**Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень.** Значний прогрес в розумінні патогенетичних механізмів розвитку бронхіальної астми (БА) дозволив дещо знизити темпи інвалідизації в дитячій популяції, хоча поширеність залишається доволі високою і коливається від 1-2% до 30-36% [4]. Слабкі кореляційні зв'язки між смертністю та поширеністю БА [6] свідчать, що визначення фенотипових особливостей, ступеня тяжкості та рівня контролю (при проведенні профілактичного лікування) захворювання залишаються наразі недостатньо вивчені.

Адекватна терапія дозволяє досягти клінічно контролюваного перебігу навіть тяжкої персистувальної астми. За рахунок зменшення активності бронхіального запалення покращується соматичний статус дітей, хворих БА, а також знижується ймовірність трансформації у тяжкий варіант хвороби. Глобальна ініціатива з профілактики та лікування астми (GINA) ставить на меті здійснення моніторингу рівня контролю над хворобою шляхом оцінки клініко-анамнестичних даних та ескалації запальної реакції дихальних шляхів [3]. Остання може бути виявлена за допомогою лабораторних та інструментальних методів обстеження.

Хоча остаточно не з'ясовані головні механізми розвитку гіперсприйнятливості дихальних шляхів, вважається, що чутливість корелює з активністю запального процесу бронхів, а реактивність характеризує морфологічний стан базальної мембрани дихальних шляхів. Для виявлення гіперчутливості використовують прямі (з гістаміном, метакхоліном, маннітом) та непрямі (фізичне навантаження, холодне повітря) бронхопровокаційні тести, серед яких фармакологічні є більш стандартизованими. Вважається, що чим вищою є чутливість (відповідно, й активність запалення) бронхів, тим нижчими є концентрації фармакологічних агентів, які викликають падіння об'єму форсованого видиху на 1 сек (ОФВ<sub>1</sub>) на 20% від вихідного рівня. Непрямі чинники є більш фізіологічними, проте вони мають деякі обмеження: їх важко виконати в дітей молодшого шкільного віку, а результат залежить від стану повітря, що видихається [5].

Таким чином, вивчення діагностичної цінності прямих та непрямих бронхопровокаційних методів обстеження з метою діагностики рівня контролю БА в дітей шкільного

віку, а, відповідно, й ефективності базисної профілактичної терапії є актуальним.

**Мета дослідження.** Визначити діагностичну цінність показників гіперчутливості дихальних шляхів за допомогою прямих (проба з гістаміном РС<sub>20</sub>Н) та непрямих (дозоване фізичне навантаження) бронхопровокаційних чинників для оптимізації вирізнення контролюваної БА відносно її неконтрольованого перебігу в дітей шкільного віку.

**Матеріал і методи дослідження**

На базі пульмоалергологічного відділення обласної дитячої клінічної лікарні (м.Чернівці) обстежено 60 дітей шкільного віку, хворих на БА. Критеріями включення в дослідження були: вік 6-18 років, підтверджений діагноз БА, застосування інгаляційних глюкокортикостероїдів в ролі базисної терапії не менше 3-х останніх місяців, вихідний рівень ОФВ<sub>1</sub> не нижче 60% від вікової норми. Визначення рівня контролю здійснювали шляхом анкетування за допомогою АТАQ-тесту.

За результатами опитування школярів розподіляли на дві групи. Першу (I) групу сформували 34 дитини, які визначали власний рівень контролю захворювання як «добрий» або «задовільний». До другої (II) увійшли 26 дітей, які характеризували контрольованість перебігу БА як «відсутню» чи «погану».

Групи виявились зіставленими за віком (середній вік дітей I групи становив 13,0±3,3 роки, II – 13,6±2,8 роки, p>0,05), статтю (70,6% склали хлопці та 29,4% – дівчата в групі з контролюваною БА, 65,4% та 34,6% відповідно в групі з неконтрольованим варіантом захворювання, p>0,05); тривалістю хвороби (7,7±2,0 та 8,1±3,0 років (p>0,05) в групах порівняння відповідно) та місцем проживання ( мешканці міста склали 32,3% та 30,8%, мешканці села – 67,7% та 69,2% (p>0,05) дітей в I та II клінічних групах відповідно).

Обстеження проводили на сертифікованому портативному спірографі фірми «MicroLab».

Пробу з дозованим фізичним навантаженням (біг упродовж 5 хвилин) та наступною інгаляцією бронходилататора проводили згідно з рекомендаціями Silverman M [8]. Вираховували наступні показники: «індекс бронхоспазму» (ІБС), «індекс бронходилатації» (ІБД) та інтегральний «показник лабільності бронхів» (ІЛБ) згідно з формул [1]:

$$ІБС = \frac{ОФВ_{1 \text{ вихідний}} - ОФВ_{1 \text{ після фізичного навантаження}}}{ОФВ_{1 \text{ вихідний}}} \times 100\%,$$

$$ІБД = \frac{ОФВ_{1 \text{ після інгаляції салбутамолу}} - ОФВ_{1 \text{ вихідний}}}{ОФВ_{1 \text{ вихідний}}} \times 100\%,$$

ІЛБ=ІБС+ІБД, де

ОФВ<sub>1 вихідний</sub> (%) – вихідний рівень об'єму форсованого видиху на 1 сек;

ОФВ<sub>1 після фізичного навантаження</sub> (%) – найнижчий рівень об'єму форсованого видиху на 1 сек, який визначався на 1, 5 та 15 хв після дозованого фізичного навантаження;

ОФВ<sub>1 після інгаляції салбутамолу</sub> (%) – найвищий рівень об'єму форсованого видиху на 1 сек, який визначався через 15 хв після інгаляції салбутамолу;

ІБС (%) – індекс бронхоспазму;

ІБД (%) – індекс бронходилатації;

ІЛБ (%) – показник лабільності бронхів.

Позитивним рахувався тест для ІБС та ІБД при зміні ОФВ<sub>1</sub> у відповідь на фізичне навантаження або інгаляцію салбутамолу більше, ніж на 12%. Для ІЛБ позитивним вважався ре-

зультат вище за 20%.

Для проведення прямої провокаційної проби використували різні концентрації гістаміну гідрохлориду виробництва фірми "SynEx Pharma Technologies" (Китай), який розпилювали за допомогою ультразвукового інгалятора з виробничою здатністю 0,22 мл/хв. Тривалість інгаляції становила 1 хвилину. Позитивним вважався тест на рівні тієї концентрації гістаміну, яка викликала зниження рівня ОФВ<sub>1</sub> на 20% від вихідного.

Ускладнень під час проведення проби не відзначено.

Провокаційну концентрацію гістаміну (PC<sub>20</sub>H), яка викликала падіння ОФВ<sub>1</sub> на 20% від вихідного рівня, розраховували за формулою [7]:

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

C<sub>1</sub> – передостання концентрація гістаміну (<20% падіння ОФВ<sub>1</sub>);

C<sub>2</sub> – остання концентрація гістаміну (>20% падіння ОФВ<sub>1</sub>);

R<sub>1</sub> – % падіння ОФВ<sub>1</sub> після C<sub>1</sub>;

R<sub>2</sub> – % падіння ОФВ<sub>1</sub> після C<sub>2</sub>.

Провокаційну дозу (PD<sub>20</sub>H) гістаміну, що спричиняла падіння ОФВ<sub>1</sub> на 20% відносно вихідного рівня, обчислювали наступним чином:

$$PD_{20H} \text{ (мг/хв)} = PC_{20H} \times \text{дебет інгалятора, де}$$

PC<sub>20</sub>H (мг/мл) – провокаційна концентрація гістаміну, що причиняла падіння ОФВ<sub>1</sub> на 20% відносно вихідного рівня;

дебет інгалятора – виробничу потужність інгалятора (0,22 мл/хв).

Ускладнень під час проведення тестів не відмічалось.

Всі обстеження проводились із дотриманням принципів біоетики. Пацієнти та їхні батьки ознайомились з протоколом дослідження та давали інформаційну згоду щодо його проведення.

Результати аналізувались за методами біомедичної статистики (з розрахунком критерія вірогідності за Стьюдентом для абсолютних незалежних перемінних та за методом кутового перетворення Фішера для відносних чисел) та клінічної епідеміології (з визначенням чутливості (ЧТ) та специфічності (СТ) тесту, прогностичної цінності позитивного (ПЦПР) та негативного (ПЦПР) результатів, відношенням правдоподібності позитивного (ВППР) та негативного (ВПНР) результатів, посттестової ймовірності) [2].

#### Результати дослідження та їх обговорення

Встановлено, що в групі дітей з контрольованим варіантом БА показники гіперсприйнятливості дихальних шляхів до непрямих (ІБС, ПЛБ) та прямих (PC<sub>20</sub>H, PD<sub>20</sub>H) бронхопровокаційних чинників суттєво відрізнялись від групи з неконтрольованим перебігом хвороби (табл. 1), що підтверджувало коректність формування груп співставлення.

Також відзначено, що при проведенні проби з дозованим фізичним навантаженням та інгаляцією β<sub>2</sub>-агоніста у I групі ІБС та ІБД не перевищували 12%, а ПЛБ – 20%, що характерно для практично здорових дітей. В групі неконтрольованої БА показники ІБД та ПЛБ, які асоціюють із підвищеною реактивністю дихальних шляхів, виходили за межі нормальних величин, проте гіперчутливість бронхів до прямих провокаторів в обох групах порівняння зали-

Таблиця 1. Показники гіперсприйнятливості дихальних шляхів в групах порівняння

Показники	I група	II група
ІБД, %	8,9±6,1	12,4±9,0
ІБС, %	4,6±5,2**	11,2±12,3
ПЛБ, %	11,2±8,3**	23,2±13,7
PC <sub>20</sub> H, мг/мл	1,3±1,7*	0,5±0,6
PD <sub>20</sub> H, мг	0,3±0,4*	0,1±0,1

Примітка: \* - p<0,05, \*\* - p<0,01

Таблиця 2. Діагностична цінність гіперсприйнятливості бронхів у виявленні контрольованого варіанту БА в дітей

Показники	Діагностична цінність		ПЦПР, %		ВППР, ум.од.	
	ЧТ, % (95% ДІ)	СТ, % (95% ДІ)	(95% ДІ)	(95% ДІ)	ум.од.	ум.од.
ІБС з розподільчою точкою, нижче 7,5%	83,3% (65,3-94,4)	62,1% (42,3-79,3)	69,4% (51,9-83,6)	78,3% (56,3-92,5)	2,2	0,3
ПЛБ з розподільчою точкою, менше 19,0%	87,9% (71,8-96,6)	62,5% (43,7-78,9)	70,7% (54,5-83,9)	83,3% (62,6-95,3)	2,3	0,19
PC <sub>20</sub> H з розподільчою точкою, менше 0,61 мг/мл	60,0% (40,6-77,3)	80,8% (60,6-94,4)	78,3% (60,6-92,5)	63,6% (45,1-79,6)	3,1	0,5
PD <sub>20</sub> H з розподільчою точкою, нижче 0,2 мг	50,0% (31,3-68,7)	84,6% (65,1-95,6)	78,9% (54,4-93,9)	59,4% (42,1-75,2)	3,25	0,6

шалась достатньо вираженою.

Враховуючи відсутність статистично значимої різниці у показниках ІБД у I та II клінічних групах, діагностичну цінність даного тесту не враховували, а для решти показників спірографічного тесту вона представлена у таблиці 2.

Наведені дані свідчать про те, що результати бронхопровокаційного тесту (ІБС та ПЛБ із запропонованими розподільчими точками) з дозованими фізичним навантаженням є чутливими, з достатньою прогностичною цінністю негативного результату. Частка хибнонегативних результатів становила 16,7% та 12,1%, а хибнопозитивних – 37,9% і 37,5% для ІБС та ПЛБ, відповідно. Негативні результати ІБС та ПЛБ вірогідно зменшують ймовірність потрапляння пацієнтів з контрольованою БА в групу дітей, у яких спостерігається відсутність контролю. Але помірні специфічність та прогностична цінність позитивного результату призведе до того, що майже у 40% хворих з неконтрольованим варіантом БА помилково буде діагностовано контрольований перебіг хвороби. З практичної точки зору, це може призвести до необґрунтованого зниження обсягу профілактичної базисної терапії, внаслідок чого зростає кількість загострень і звертань по медичну допомогу.

Враховуючи невисоке відношення правдоподібності позитивного результату, застосування наведеного спірометричного тесту (ПЛБ) з метою визначення контрольованого перебігу захворювання відносно неконтрольованого дозволяє збільшити посттестову ймовірність лише на 18,7% (ІБС) та 19,7% (ПЛБ), що не може вважатися «золотим стандартом» діагностики рівня контролю БА. З іншого боку, тест є фізіологічним, високочутливим, не потребує великих економічних витрат, тому його можна рекомендувати в якості срінінгу досягнення контрольованої БА.

Показники, що характеризували гіперчутливість бронхів до прямих провокаційних чинників – PC<sub>20</sub>H та PD<sub>20</sub>H, навпаки, мали вищу специфічність та прогностичну цінність позитивного результату для вирізнення контрольованого варіанту БА відносно його неконтрольованого перебігу. Відсоток хибнопозитивних результатів становив 19,2% для PC<sub>20</sub>H і 15,4% для PD<sub>20</sub>H, а частка хибнонегативних результатів – 40% та 30% для PC<sub>20</sub>H та PD<sub>20</sub>H відповідно. Це дало змогу зменшити кількість помилок щодо неадекватного зменшення базисної терапії до 15%. Незважаючи на недостатню чутливість запропонованих тестів, відношення правдоподібності позитивного результату виявилось дещо кращим, порівняно з ІБС та ПЛБ, що дає змогу збільшити посттестову ймовірність на 25,6%

та 32,3% для PC<sub>20</sub>H та PD<sub>20</sub>H відповідно.

#### Висновки

1. Визначення ІБС та ПЛБ при проведенні проби з дозованим фізичним навантаженням та інгаляцією β<sub>2</sub>-агоністом є високочутливими тестами з достатньою прогностичною цінністю негативного результату, тому можуть рекомендуватись для скринінгу контрольованого перебігу БА відносно її неконтрольованого варіанту.

2. Бронхопровокаційна проба з гістаміном з визначенням PC<sub>20</sub>H, PD<sub>20</sub>H дозволяє покращити верифікацію контрольованого перебігу БА відносно його неконтрольованого варіанту на 32,3%, проте низька чутливість обумовлює її використання в комплексі з іншими клініко-параклінічними показниками.

#### Перспективи подальших досліджень

Комплексне параклінічне обстеження хворих на бронхіальну астму з метою вдосконалення діагностики контрольованого варіанту хвороби (визначення активності запалення дихальних шляхів, імунологічних показників крові, цитологічного дослідження мокротиння).

#### Література

1. Сидельников В.М. Практическая аллергология детского возраста / Сидельников В.М., Безруков Л.А., Мигаль В.Г. – К.: Здоров'я, 1985. – С.59–61.
2. Флетчер Р. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины / Р.Флетчер, С.Флетчер, Э.Вагнер.; пер. с англ. С.Е.Бащинского [3-е изд.]. – М.: Медиа Сфера, 2004. – 352с.
3. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (updated 2008) // NHLBI/WHO Workshop Report. – 2008. – 92 p.
4. Global variation in the prevalence and severity of asthma symptoms: Phase Three of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) / C.K.W. Lai, R. Beasley, J. Crane [et al.] // *Thorax*. – 2009. – Vol. 64. – P. 476-483.
5. Indirect bronchial hyperresponsiveness: the coming of age of a specific group of bronchial challenges / J. Van Schoor, R. Pauwels, G. Joos G // *Clin. Exp. Allergy*. – 2005. – Vol. 35(3). – P. 250-261.
6. International correlations between indicators of prevalence, hospital admissions and mortality for asthma in children / H.R. Anderson, R. Gupta, V. Kapetanakis // *Int. J. of Epidemiol.* – 2008. – Vol. 37(3). – P. 573-582.
7. Juniper E.F. Histamine and Methacholine inhalation tests / E.F. Juniper, D.W. Cockcroft, F.E. Hargreave // *Lund, Sweden*. – 1994. – 51 p.
8. Silverman M. Standardization of exercise tests in asthmatic children / M. Silverman, S.D. Anderson // *Arch. Dis. Child.* - 1972. - Vol. 47. - P.882-889.

*Сажин С.И.*

#### Целесообразно ли использовать бронхопровокационные тесты у детей для диагностики контролируемого течения бронхиальной астмы?

**Резюме.** В работе представлены результаты исследований неспецифической гипервосприимчивости дыхательных путей к прямым и косвенным бронхопровокационным факторам у детей, больных бронхиальной астмой. Показано, что индекс бронхоспазма и показатель лабильности бронхов с точкой разделения 7,5% и 19,0% соответственно при проведении пробы с дозированной физической нагрузкой владели высокой чувствительностью и прогностической ценностью негативного результата в верификации контролируемой бронхиальной астмы относительно ее неконтролируемого течения. Прямая бронхоконстрикторная проба с определением провокационной концентрации и дозы гистамина с точкой разделения 0,61 мг/мл и 0,2 мг/хв соответственно характеризовалась высокой специфичностью и прогностической ценностью позитивного результата в диагностике контролируемого течения бронхиальной астмы относительно ее неконтролируемого варианта у детей школьного возраста.

**Ключевые слова:** дети, бронхиальная астма, гипервосприимчивость дыхательных путей.

*Sazhyn S.I.*

#### Is it Reasonable to use Bronchoprovocative Tests in Children for Diagnosis of Controlled Bronchial Asthma?

**Summary.** The paper studies the nonspecific airway hyperresponsiveness in direct and indirect bronchoprovocations factors in children with bronchial asthma. It has been shown that the indexes of bronchoconstriction and bronchial lability with a cut off point of 7,5% and 19,0% respectively at the exercise provocation test possessed a high sensitivity and predictive value of negative result in the verification of controlled asthma on its uncontrolled variant. Direct bronchoconstriction test with the definition of a provocative dose and concentration of histamine with a cut off point of 0,61 mg/ml and 0,2 mg/min respectively characterized by high specificity and predictive value of positive results in the diagnosis of controlled bronchial asthma on its uncontrolled variant in school-age children.

**Key words:** children, bronchial asthma, airway hyperresponsiveness.

Надійшла 12.04.2010 року.