

Л.О. Безруков
О.К. Колоскова
М.Н. Гарас

ВИЯВЛЕННЯ ЛЕГКОЇ КОНТРОЛЬОВАНОЇ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ В ДІТЕЙ ШКІЛЬНОГО ВІКУ

Буковинський державний медичний
університет, м. Чернівці

Ключові слова: діти, бронхіальна
астма, контрольована, проба з
гістаміном і фізичним наван-
таженням.

Резюме. На підставі порівняльного аналізу результатів комплексного обстеження дітей шкільного віку, хворих на частково контрольовану (51 дитина) і контрольовану (41 хворий) бронхіальну астму, показано, що найбільш специфічним тестом, який володіє достатньою позитивною передбачуванню цінністю, слід вважати інгаляційну пробу з гістаміном ($PC_{20}H$) із точкою розподілу 5 мг/мл. Аналіз дозозалежної кривої володів високою чутливістю (88%) і негативною передбачуваною цінністю (82%).

Вступ

Лікування бронхіальної астми в дітей (БА) засноване на визначенні ступеня тяжкості захворювання [7], або ж рівня її контролю [1]. Основним недоліком такого підходу слід визнати суб'єктив-
© Л.О. Безруков, О.К. Колоскова, М.Н. Гарас, 2007

ність у оцінці тяжкості порушення стану дитини та ретроспективний аналіз оцінки ефективності терапії. Виходячи з цього, пошуки об'єктивних критеріїв проспективної оцінки тяжкості захворювання та передбачуваного рівня контролю слід

вважати актуальним. Це, зокрема, відноситься до виявлення легкої контрольованої БА, оскільки при цьому використовується мінімально активна базисна терапія без комбінації препаратів. Використання з цією метою показників гіперсприйнятливості дихальних шляхів та імунологічних тестів, які відображують патогенетичні особливості алергійної реактивності організму, представляється перспективним та наразі невирішеним.

Мета дослідження

Виявити легку контрольовану бронхіальну астму в дітей шкільного віку відносно частково контрольованої на підставі аналізу результатів комплексного обстеження.

Матеріал і методи

В умовах пульмонологічного відділення обласної дитячої лікарні м. Чернівці обстежений 51 хворий із частково контрольованою (або середньотяжкою персистуючою) БА (I група) і 19 дітей із легкою контрольованою формою захворювання (II клінічна група). За основними клінічними характеристиками групи суттєво не відрізнялися. Так, у I клінічній групі хлопчиків було 84,3%, а в групі порівняння - 84,2%. Середній вік дітей I групи становив $12,5 \pm 0,4$ років, а хворих на контрольовану БА - $13,6 \pm 0,5$ років ($P > 0,05$). Тривалість захворювання в групах порівняння суттєво не відрізнялась. Так, у I клінічній групі вона дорівнювала в середньому $5,7 \pm 0,5$ років, а в II групі - $6,8 \pm 0,7$ років ($P > 0,05$). Усім дітям у поза приступному періоді проведено комплексне обстеження з включенням імунологічних методів дослідження (визначення в крові вмісту CD_3 , CD_4 , CD_8 лімфоцитів, IL-4, загального IgE, киснезалежного метаболізму нейтрофілів і еозинофілів гранулоцитів крові за даними НСТ-тесту, активність комплементарної системи, а також вміст імуноглобулінів основних класів) та оцінки гіперсприйнятливості бронхів за інгаляційною пробою із гістаміном ($PC_{20}H$) [3,5,9], дозозалежної відповіді (ДЗВ), дозозалежної кривої (ДЗК) [11,12]. Окрім того, визначали реакцію бронхів на фізичне навантаження з наступною інгаляцією сальбутамолу, виражаючи її у вигляді з визначенням показника лабільності бронхів (ПЛБ) та його складових: індексу бронхоспазму (ІБС) та індексу бронходилатації (ІБД) [1,10]. У жодної дитини в ході проведення дослідження не провокувалися напади БА.

Отримані результати аналізувалися з використанням принципів клінічної епідеміології [8]. Діагностичну цінність тестів визначали за їх чутливістю (ЧТ), специфічністю (СТ), а також позитивною (ППЦ) та негативною (НПЦ) перед-

бачуваною цінністю. Ризик оцінювали за співвідношенням шансів (СШ) із дослідженням 95% довірчого інтервалу (95%ДІ), а також за величиною атрибутивного (АР) і відносного (ВР) ризику.

Дослідження проведене з урахуванням основних положень GCP ICH та Хельсинської декларації по біомедичним дослідженням, де людина виступає їх об'єктом [6].

Обговорення результатів дослідження

Спадкова схильність до atopічних захворювань у дітей груп порівняння траплялися однаково часто, склавши в середньому 47% випадків. Водночас, успадкування цієї патології за родоводом батька підвищує ризик розвитку частково контрольованої БА (СШ - 4,5, 95%ДІ 1,6-12,5).

Варто зазначити, що легка контрольована БА частіше асоціювала з народженням дитини в холодну пору року, коли в атмосфері спостерігається менше навантаження пиловими алергенами, та, таким чином, новонароджені підпадають під менший ризик сенсibilізації цими алергенами (СШ - 1,2, 95%ДІ 0,7-2,2). Проживання дітей у місті асоціювало з ризиком наявності в них легкої контрольованої БА (СШ - 2,7, 95%ДІ 1,5-5,1). За наявності природного вигодовування ВР розвитку легкої контрольованої БА становив 1,2 (95% ДІ 1,0-1,5), а СШ - 1,4 (95% ДІ 0,8-2,6).

Вказівки в анамнезі на клінічні прояви ексудативно-катарального діатезу у хворих асоціювали з відносним ризиком частково контрольованої БА, що дорівнював 2,14 (95%ДІ 1,5-3,0), СШ - 4,8 (95%ДІ 2,6-8,7) та АР - 37%.

Варто також зазначити, що для хворих із частково контрольованою БА характернішими були загострення в осінню пору року, коли тригерним чинником нападів переважно є гострі респіраторні вірусні інфекції (СШ - 2,3, 95%ДІ 1,3-4,1). На наш погляд, цікавим є той факт, що дітям із частково контрольованою БА щеплення відповідно до календаря проводилися частіше (95,7%), ніж дітям із легкою контрольованою формою (82,4%). Мабуть, це пояснюється тим, що представникам I клінічної групи при диспансерному нагляді приділялася більша увага, та вони частіше контактували з лікарем.

У таблиці 1 наведені показники діагностичної цінності показників зміненої реактивності бронхів у виявленні легкої контрольованої БА в дітей відносно частково-контрольованої астми.

Наведені результати дають підстави вважати, що для виявлення легкої контрольованої БА як скринуючий спірографічний показник, найбільш інформативним слід вважати оцінку дозозалежної кривої при проведенні інгаляційної проби з гістамі-

Таблиця 1

Діагностична цінність спірографічних показників у виявленні легкої контрольованої астми

Показники	Діагностична цінність, %			
	ЧТ	СТ	ППЦ	НПЦ
PC ₂₀ H > 5мг/мл	32,0	98,0	94,0	59,0
ДЗК < 1 ум.од.	88,0	55,0	66,0	82,0
ДЗВ < 7 ум.од.	82,0	38,0	57,0	68,0
ПЛБ < 20%	68,0	42,0	54,0	57,0
ІБС < 10%	68,0	48,0	57,0	68,0
ІБД < 8%	47,0	61,0	55,0	54,0

ном. За наявності легкої контрольованої БА хибнонегативні результати спостерігалися в 12% випадків, а за наявності позитивного тесту легка БА верифікувалася у 82% спостережень. У цілому, тест PC₂₀H слід вважати скоріше специфічним, ніж чутливим. Пробу з фізичним навантаженням та інгаляцією сальбутамолу (ПЛБ) недоцільно використовувати для вирішення легкої контрольованої БА відносно частково контрольованої через високу частоту виникнення хибно позитивних і хибно негативних результатів, а також низькою передбачуваною цінністю.

Наведені вище спірографічні показники можна використовувати також для оцінки ризику наявності легкої контрольованої БА (табл. 2.)

У виявленні ризику легкої контрольованої БА в дітей високо вірогідними можна визнати всі спірографічні показники при дослідженні чутливості бронхів до гістаміну. Показники ризику контрольованої форми захворювання при проведенні проби з фізичним навантаженням та інгаляцією сальбутамолу слід визнати невірогідними.

Оцінка імунологічних показників у виявленні легкої контрольованої БА відносно частково контрольованої астми в обстежених дітей шкільного віку показала, що з цією метою доцільно використовувати визначення вмісту в крові ІЛ-4 та загального ІgE. Так, рівень у сироватці крові ІЛ-4 менше 10 пкг/мл асоціював із відносним ризиком контрольованої астми, що дорівнював 2,5 (95% ДІ 1,8-3,6), СШ - 6,6 (95% ДІ 3,6-12,3) та АР - 44%. Такі вірогідні показники ризику асоціювали з нижньою межею вірогідності тесту в підтвердженні легкої контрольованої БА, оскільки в

кожного третього хворого виникали хибнонегативні або хибнопозитивні результати. Так, ЧТ склала 70%, СТ - 74%, ППЦ - 73% та НПЦ - 71%.

Вміст загального ІgE менше 300 МО/мл значно частіше траплявся серед хворих на легку контрольовану БА (75%), ніж у пацієнтів із частково контрольованою астмою (30%). Виходячи з цього, діагностична цінність даного тесту виявилася наступною: ЧТ - 75%, СТ - 70%, ППЦ - 71% та НПЦ - 74%. Відносний ризик наявності в цих дітей легкої контрольованої БА становив 2,7 (95% ДІ 2,0-3,7), СШ - 7,0 (95% ДІ 3,8-13,1) та АР - 45%.

Таким чином, за діагностичною цінністю обидва тести, тобто врахування вмісту в сироватці крові ІЛ-4 та загального ІgE, суттєво не відрізнялися. Використані нами імунологічні тести, що характеризували стан клітинного і гуморального імунітету, а також киснезалежний метаболізм нейтрофільних і еозинофільних гранулоцитів крові та активність комплементарної системи, недоцільно застосовувати для вирішення легкої контрольованої БА відносно частково контрольованої через високу частоту хибно позитивних результатів і невірогідні показники ризику.

Висновки

Для вирішення легкого перебігу цієї патології найбільш доцільно використовувати інгаляційні проби з гістаміном (PC₂₀H) із подальшим визначенням дозозалежної кривої та відповіді.

Перспективи подальших досліджень

Діагностичні тести та показники ризику, в основному, можуть бути використані при прове-

Таблиця 2

Показники ризику легкої контрольованої бронхіальної астми

Показники	АР, %	СШ (95% ДІ)	ВР (95% ДІ)
PC ₂₀ H > 5мг/мл	53,0	23,1 (5,3-99,5)	2,3 (0,6-9,3)
ДЗК < 1 ум.од.	48,0	9,0 (4,4-18,4)	3,7 (2,9-4,6)
ДЗВ < 7 ум.од.	25,0	2,8 (1,5-5,4)	1,8 (1,5-2,1)
ПЛБ < 20%	27,0	1,5 (0,9-2,7)	1,3 (1,0-1,5)
ІБС < 10%	17,0	2,0 (1,1-3,5)	1,4 (1,1-1,8)
ІБД < 8%	8,0	1,4 (0,8-2,4)	1,2 (0,8-1,6)

денні популяційних досліджень. У подальшому планується створити математичну модель контрольованої бронхіальної астми з урахуванням діагностичних коефіцієнтів та їх інформаційної цінності.

Література. 1. Руководство по менеджменту и предложению бронхиальной астмы у детей / Руководство для врачей и среднего медицинского персонала (пересмотр 2006 года) // Здоров'я України.- 2007.- №5/1 (додатковий). - С.43-46. 2. Сидельников В.М., Безруков Л.А., Мигаль В.Г. Практическая аллергология детского возраста.- К.: Здоров'я, 1985. - С.22-23. 3. Стандартизация легочных функциональных тестов. Доклад рабочей группы "Стандартизация тестов исследования легочной функции". - Официальный отчет Европейского респираторного общества // Пульмонология. - 1993. - Приложение. - 96с. 4. Anderson S.D. Methodology for identifying and assessing exercise - induced asthma. In: Fish J., Hargreave F.E., Eds. Bronchial provocation tests. - Ny, Marcel Dekker. - 1993. - 196p. 5. Beaupre A., Malo J. H. Histamine dose-response curves in asthma : relevance of the distinction between PC20 and reactivity in characterising clinical state // Thorax. - 1981. - Vol.36. - P.731-736. 6. Declaration of Helsinki and ICH Guideline for Good Clinical Practice Research & Development. Clinical Trial Operations. Dept. of Clinical Documentation, 2003. - 58p. 7. Global strategy for asthma management and prevention. National institutes of health. National Heart, Lung and Blood Institute. Revised 2002. - 176p. 8. Greenberg R.S., Daniels S.R., Flanders W.D. et al. Medical epidemiology.- Stamford: Appleton & Lange, 1995. - 196p. 9. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing - 1999 // Am.J.Respir.Crit. Care Med. - 2000. - Vol.161. - P.309-329. 10. Juniper E.F., Cockcroft D.W., Hargreave F.E. Histamine and Methacholine inhalation tests. - Lund, Sweden, 1994. - 51p. 11. O' Connor G., Sparrow D., Segal M., Weiss S. Analysis of dose-response curves to methacholine. An approach suitable for population studies // Am.Rev.Respir. Dis. - 1987. - Vol.136. - P.1412-1417. 12. Peat J.K., Salome C.U., Berry G., Woolcock A. J. Relation of dose-response slope to respiratory symptoms in a population of Australian schoolchildren // Am.Rev.Respir.dis. - 1991. - Vol.144. - P.663-667.

ВЫЯВЛЕНИЕ ЛЕГКОЙ КОНТРОЛИРУЕМОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА

Л.А. Безруков, Е.К. Колоскова, Н.Н. Гарас

Резюме. На основании сравнительного анализа результатов комплексного обследования детей школьного возраста, больных частично контролируемой (51 ребенок) и контролируемой (41 ребенок) бронхиальной астмой, показано, что наиболее специфическим тестом, который характеризуется достаточной положительной предсказуемой ценностью, можно считать ингаляционную пробу с гистамином (PC₂₀H) с установочной точкой 5мг/мл. Анализ дозозависимой кривой обладал высокой чувствительностью (88%) и отрицательной предсказуемой ценностью (82%).

Ключевые слова: дети, бронхиальная астма, контролируемая, проба с гистамином и физической нагрузкой.

DETECTION OF MILD CONTROLLED BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN OF SCHOOLAGE

L.O. Bezrukov, O.K. Koloskova, N.N. Garas

Abstract. It has been demonstrated on the basis of comparative analysis of the results of a complex examination of children of school age afflicted with partially controlled (51 patients) and controlled (41 patients) bronchial asthma that the inhalation test with histamine (PC₂₀H) with the point of distribution 5mg/ml should be considered the most specific test which possesses high sensitivity (88%) and a negative foreseen value (82%).

Key words: children, bronchial asthma, controlled, histamine test, test with exercise stress.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol. - 2007. - Vol.6, №3. - P.5-8.

Надійшла до редакції 16.08.2007

Рецензент - проф. Т.В. Сорокман