

Софьян Б. А. Ажими

Буковинский государственный
медицинский университет,
г. Черновцы

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ СПИРОГРАФИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ВЫЯВЛЕНИЯ ГИПЕРРЕАКТИВНОСТИ БРОНХОВ У ДЕТЕЙ В ОЦЕНКЕ ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Ключевые слова: дети, бронхиальная астма, гиперреактивность бронхов, ингаляционная проба с гистамином, индекс лабильности бронхов, атопия, аллергическое воспаление.

Резюме. На основании комплексного клинико-функционального обследования 89 пациентов школьного возраста с бронхиальной астмой изучены показатели диагностической ценности спирографической провокационной пробы с гистамином ($PC_{20}H$) и индекса лабильности бронхов в верификации степени тяжести течения заболевания. Показано, что результаты $PC_{20}H$ и индекс лабильности бронхов отражают разные механизмы бронхиальной гиперчувствительности, мало ассоциируют с результатами кожных аллергологических проб со стандартными аллергенами и показателями кислородзависимого метаболизма эозинофилов крови, а также могут использоваться с достаточной чувствительностью и специфичностью в верификации тяжелого и легкого течения бронхиальной астмы

ВВЕДЕНИЕ

Согласно современным представлениям о патогенезе бронхиальной астмы, классификация болезни по степени тяжести с практичес-

кой точки зрения имеет первостепенное значение, поскольку определяет активность терапевтической тактики [2].

В то же время, клиническая оценка тяжести заболевания базируется на ретро- или проспективных данных и требует относительно длительного наблюдения за ребенком.

Исходя из этого, для определения тяжести бронхиальной астмы обычно используют выраженность наиболее характерных особенностей этого заболевания. К ним можно отнести неспецифическую гиперреактивность бронхов, атопию и аллергическое воспаление, эффекторной клеткой которого, как правило, выступают эозинофильные нейтрофилы [15].

Для оценки реактивности бронхов, определяющей тяжесть приступов и эффективность базисной терапии [9], используют множество тестов, суть которых сводится к тому, что при гиперреактивности бронхов они вызывают бронхоспазм, не нарушая проходимость бронхов при её отсутствии [12,13]. Эти тесты характеризуются различной чувствительностью и специфичностью, степенью стандартизации, трудоёмкостью, а также риском провокации тяжёлых приступов обструкции бронхов и другими критериями [6], что наиболее ярко иллюстрируют тест по выявлению неспецифической гиперреактивности бронхов с использованием ингаляций серийных разведений гистамина ($PC_{20}H$), а также спирографическая оценка индекса лабильности бронхов [3,5]. Если первый тест достаточно стандартизирован, однако более трудоёмок и опасен для больного, то оценка индекса лабильности бронхов хотя и трудно поддаётся стандартизации, но не требует дефицитных реактивов и осторожности врача в отношении возникновения приступа [1].

Данные по сравнительной характеристике различных методов выявления неспецифической гиперреактивности бронхов в выявлении тяжести течения заболевания малочисленны, практически отсутствует оценка результатов с позиции клинической эпидемиологии, то-есть вероятности возникновения ложноотрицательных и ложноположительных результатов, а также оценка риска наличия у ребёнка бронхиальной астмы при положительных результатах обследования.

Цель исследования

Изучить диагностическую ценность и провести сравнительную характеристику двух наиболее частых спирографических методов выявления неспецифической гиперреактивности бронхов у детей - так называемой пробы $PC_{20}H$ и оценки индекса лабильности бронхов

(ИЛБ) — в выявлении тяжести течения бронхиальной астмы для оптимизации базисной терапии заболевания.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В условиях пульмоаллергологического отделения Черновицкой областной детской клинической больницы нами комплексно обследовано 89 детей с верифицированным диагнозом бронхиальной астмы. У 16 пациентов (1 группа) отмечалось легкое течение бронхиальной астмы, у 45 детей (2 группа) — среднетяжелая форма, а в состав 3 группы вошли 28 больных с тяжелым персистирующим течением заболевания. Все пациенты обследовались в периоде клинического благополучия при условии отмены препаратов, которые могли повлиять на результаты оценки реактивности бронхов. Кроме рутинных общеклинических исследований, пациентам проводились ингаляционные провокационные пробы, иммунологические тесты I-II уровней, а также кожные аллергологические пробы со стандартными бытовыми и пищевыми аллергенами.

Средний возраст детей равнялся 12,1 годам, большинство больных составили мальчики, что согласуется с литературными данными [11]. Семейная склонность к атопическим заболеваниям выявлялась у 39% обследованных, а склонность к так называемым инфекционно-аллергическим заболеваниям отмечена у каждого десятого пациента. Длительность заболевания, в среднем, равнялась 6 годам, что давало основания считать его таким, которое обладает высоким риском перехода во взрослую форму.

Для проведения пробы $PC_{20}H$ использовали двукратные разведения гистамина фирмы "Pharm PlanNet" (Германия), который ингалировали при помощи стандартизированного портативного ингалятора фирмы "Ideal" (Италия). Исследования проводили на калиброванном спирографе "Spirosift-3000". Для оценки индекса лабильности бронхов (ИЛБ) в качестве бронхолитика использовали ингаляции сальбутамола в дозированном спрее, а в качестве спазмогенного фактора - бег в течение 5 минут с субмаксимальной частотой пульса [4,7].

Атопию оценивали по интенсивности кожных реакций с основными небактериальными аллергенами, а степень аллергического воспаления — по результатам НСТ теста с эозинофильными лейкоцитами крови.

Для определения диагностической ценности указанных тестов в выявлении тяжести течения бронхиальной астмы, а также для оценки риска наличия данного заболевания у больных с положительными результатами спирометрических исследований использовали метод биостатистики и клинической эпидемиологии. Исследования проводили в соответствии с основными требованиями GCP [8].

Ни в одном случае при проведении провокационных проб у обследованных детей не возникло угрожающих осложнений, которые потребовали бы оказания неотложной помощи.

Обсуждение результатов исследования

Полученные в клинических группах наблюдения результаты спирометрических исследований с использованием пробы РС20Н и ИЛБ совпали с литературными данными [14] и дали основания для утверждения, что по мере усиления тяжести заболевания отмечалось повышение показателей неспецифической гиперчувствительности бронхов к разведениям гистамина и физической нагрузке, что проявлялось статистически достоверным возрастанием ИЛБ при тяжелом персистирующем течении астмы, причем в основном за счет бронходилатации (таблица).

Наименее яркие отличия в показателях изученных спирометрических тестов были характерными для индекса бронхоспазма, что объяснялось, по-видимому, недостаточной стандартизацией проведения физической нагрузки. В то же время, уменьшение скорости форсированного выдоха на 20% при ингаляции серийно разведенного гистамина (РС20Н) позволяло четко дифференцировать степени тяжести течения астмы у детей в межприступном периоде при условии отмены всех бронхолитических препаратов.

Полученные результаты дают основания считать также, что указанные тесты по изучению неспецифической гиперреактивности бронхов, по-видимому, отражают разные её механизмы, о чем свидетельствовало отсутст-

вие достоверной корреляции между результатами этих тестов ($r = -0,16$, $p < 0,05$).

Нами также не выявлено достоверной коррелятивной связи результатов неспецифической гиперреактивности бронхов с показателями иммунологической активности эффекторных клеток аллергического воспаления. Так, корреляция между показателями РС20Н и результатами спонтанного теста с нитросиним тетразолием (НСТ тест) эозинофильных гранулоцитов крови составила всего (-) 0,05 ($p < 0,05$), а ИЛБ со спонтанным вариантом НСТ теста эозинофилов крови – (-) 0,13 ($p < 0,05$).

Несмотря на наличие в литературе данных о статистически достоверной связи повышенной бронхиальной реактивности и положительных кожных аллергопроб [10], в наших исследованиях корреляция результатов пробы РС20Н, а также ИЛБ и положительных кожных аллерготестов составила (-) 0,28, ($p < 0,05$), что также позволило сделать предположение о различных механизмах бронхиальной гиперреактивности, аллергического воспаления и атопии, иллюстрируемых с помощью провокационных ингаляционных проб и кожных прик-тестов. Это непрямо подтверждали средние результаты кожных аллергопроб (выраженные в миллиметрах гиперемии) у детей клинических групп сравнения. Так, у пациентов I группы с легким течением бронхиальной астмы величина положительных прик-тестов в среднем равнялась $41,07 \pm 4,18$ мм, у детей со среднетяжелой астмой – $38,13 \pm 2,2$ мм, а у больных тяжелой персистирующей формой заболевания – только $28,3 \pm 2,62$ мм. Эти данные дают основание предположить, что у больных с более тяжелой формой бронхиальной астмы происходит либо уменьшение кожно-сенсibiliзирующей фракции Ig E за счет их накопления в “первичном” шок-органе – бронхах, либо отмечается уменьшение неспецифической реактивности кожи. Использование показателей активности кислородозависимого метаболизма эозинофильных лейкоци-

Таблица

Показатели исследуемых спирометрических тестов у детей с различной тяжестью бронхиальной астмы ($M \pm m$)

Группы больных	Количество детей	Тест РС20Н (мг/мл)	Физическая нагрузка+сальбутамол (%)		
			ИЛБ	ИБД*	ИБС**
1 группа	16	$4,2 \pm 1,1$	$16,9 \pm 2,9$	$12,2 \pm 1,6$	$4,7 \pm 2,3$
2 группа	45	$1,1 \pm 0,2$	$20,4 \pm 2,4$	$11,6 \pm 1,5$	$8,8 \pm 1,6$
3 группа	28	$0,24 \pm 0,07$	$31,5 \pm 3,8$	$20,5 \pm 2,6$	$11,1 \pm 2,5$
Р		I;II;III<0,01	I;II;III<0,05	I;II;III<0,05	I;III<0,05

Примечание. *ИБД – индекс бронходилатации; **ИБС – индекс бронхоспазма.

тов крови для оценки тяжести бронхиальной астмы, отмечалось недостаточной чувствительностью и специфичностью теста (< 80%).

Исходя из полученных нами результатов, избрав в качестве разделительной точки средние данные проб РС20Н и ИЛБ в группах сравнения, нами изучены показатели диагностической ценности этих методов в выявлении степени тяжести течения бронхиальной астмы. Так, снижение скорости объема форсированного выдоха на 20% при ингаляции гистамина в концентрации 0,24 мг/мл и меньшей как тест по дифференциальной диагностике тяжёлого течения астмы от среднетяжелого обладает чувствительностью 60%, специфичностью 93%, положительной предсказуемостью 80% и негативной – 83,67%. Указанные показатели диагностической ценности при результатах данной пробы 4,2 мг/мл и выше для верификации легкой от среднетяжелой форм астмы составили соответственно 70,4%, 92%, 96,8% и 40,9%. Наличие всего в 7% случаев ложноположительных результатов позволяет сделать вывод о целесообразности использования данного теста для верификации тяжести заболевания.

В то же время, показатели ИЛБ с использованием в качестве разделительных точек среднегрупповых показателей для верификации вышеприведенных показателей тяжести течения бронхиальной астмы выявились менее чувствительными (соответственно 42,9% и 53,3%) и менее специфичными (соответственно 88,5% и 50%), что, по нашему мнению, позволяет рекомендовать этот метод для скринирующей оценки тяжести бронхиальной астмы, особенно исходя из меньшего риска осложнений и меньшей трудоемкости.

Таким образом, исходя из полученных результатов комплексного обследования детей клинических групп сравнения, следует предположить, что ингаляционная проба с серийно разведенным гистамином и тест по определению индекса лабильности бронхов, по-видимому, отражают разные механизмы бронхиальной гиперчувствительности, мало связаны с показателями активности эффекторных клеток аллергического воспаления и данными кожных аллергопроб со стандартными аллергенами, а также имеют разную диагностическую ценность в выявлении тяжести течения бронхиальной астмы.

Выводы

1. Показатели ингаляционного теста с серийным разведением гистамина (РС₂₀Н) и ин-

декс лабильности бронхов отображают разные механизмы бронхиальной гиперчувствительности.

2. Снижение скорости форсированного выдоха на 20% при ингаляции гистамина в концентрации 0,24 мг/мл и меньшей позволяет со специфичностью 90% выявить тяжелое течение бронхиальной астмы, что является показанием для назначения системных кортикостероидов.

3. Снижение скорости форсированного выдоха на 20% при ингаляции гистамина в концентрации 4,2 мг/мл и выше с чувствительностью 70,4% и специфичностью 92% позволяют диагностировать легкое течение бронхиальной астмы.

4. Индекс лабильности бронхов для выявления тяжести течения бронхиальной астмы целесообразнее использовать на уровне скринирующего исследования, особенно с точки зрения его безопасности и меньшей трудоемкости.

Перспективы дальнейших исследований

Провести изучение взаимосвязи между показателями неспецифической гиперреактивности бронхов и маркерами их воспаления для исключения ложноположительных результатов.

Литература. 1. Астафьева Н.Г. Медико-социальная экспертиза подростков с хроническими заболеваниями лёгких. //Рос. вестн. перинатол. и педиатрии. – 2003. – № 6. – С. 22-25. 2. Лукина О.Ф. и соавт. Клинико-функциональные критерии оценки степени тяжести бронхиальной астмы у детей. //Пульмонология. – 2002. – №1. – С. 62-68. 3. Савельев Б.П., Реутова В.С., Ширяева И.С. Гиперреактивность бронхов по ингаляционному тесту с гистамином у детей и подростков. //Мед. науч. и уч.-методич. журн. – 2001. – № 5. – С. 121-146. 4. Сидельников В.М., Безруков Л.А., Мигаль В.Г. Практическая аллергология детского возраста. – К.: "Здоровья", 1985. – 157 с. 5. Чергинець В.І. Щодо виявлення феномену бронхіальної гіперчутливості за даними клініко-функціональних досліджень у дітей. //Одеський мед. ж. – 2000. – №5 (61). – С. 80-83. 6. Carroll W.D., Lenney W., Proctor A. et al. Regional variation of airway hyperresponsiveness in children with asthma. //Respir. Med. J. – 2005. – Apr. – Vol. 99. – № 4. – P. 403-407. 7. Elizabeth F., Juniper M. et al. Histamine and methacholine inhalation tests: tidal breathing method laboratory procedure and standardisation. //Canadian thoracic society. – 1996. – 49 p. 8. Global Initiative for asthma (GINA 2002). //A pocket guide for physicians and nurses based on the workshop report: Global strategy for asthma management and prevention. – 2002. – 28 p. 9. James A., Ryan G. Testing airway responsiveness using inhaled methacholine or histamine. //Respirology. – 1997. – Jun. – Vol. 2 № 2. – P. 97-105. 10. Kim Y.K., Cho S.H., Koh Y.Y. et al. Skin reactivity to inhalant allergens, total serum IgE levels, and bronchial responsiveness to methacholine are increased in parents of nonatopic asthmatic children. //J. Allergy Clin. Immunol. – 1999. – Aug. – Vol. 104 (2 Pt 1). – P. 311-316. 11. Lis G., Cichocka-Jarosz E., Gazurek D. et al. Relationships between atopy and bronchial hyperreactivity in Polish school age children. //Przegl. Lek. – 2002. – Vol. 59. – № 10. – P. 780-784. 12. Nelson H.S., Szeftel S.J., Jacobs J., Huss K., Shapiro G., Sternberg A.L. The relationship among environmental allergen sensitization, allergen exposure, pulmonary function, and

bronchial hyperresponsiveness in the Childhood Asthma Management Program. // J. Allergy Clin. Immunol. - 1999. - Oct. - Vol. 104. - № 4 Pt1 - P. 775-785. 13. *Nickel R., Lau S., Niggemann B., Sommerfeld C., Wahn U.* Comparison of bronchial responsiveness to histamine in asthma, allergic rhinitis and allergic sensitization at the age of 7 years. // Clin. Exp. Allergy. - 2002. - Sep. - Vol. 32. - № 9. - P. 1274-1277. 14. *Souza A.C., Pereira C.A.* Bronchial provocation tests using methacholine, cycle ergometer exercise and free running in children with intermittent asthma. // J. Pediatr (Rio J) - Jan-Feb. - 2005 - Vol. 81. - № 1. - P. 65-72. 15. *William W. Busse, Robert F. Lemanske.* Asthma. // New England J. of Medicine. - 2001. - Feb. - Vol. 344. - № 1. - P. 350-362.

**ДІАГНОСТИЧНІ МОЖЛИВОСТІ
СПІРОГРАФІЧНИХ МЕТОДІВ ВИЯВЛЕННЯ
ГІПЕРРЕАКТИВНОСТІ БРОНХІВ У ДІТЕЙ В
ОЦІНЦІ ТЯЖКОСТІ ПЕРЕБІГУ БРОНХІАЛЬНОЇ
АСТМИ**

Соф'ян Б. А. Ажми

Резюме. На підставі комплексного клініко-функціонального обстеження 89 пацієнтів шкільного віку з бронхіальною астмою вивчено показники діагностичної цінності спірографічної провокаційної проби з гістаміном (PC20H) та індексу лабільності бронхів у верифікації ступеню тяжкості перебігу захворювання. Показано, що результати PC20H та індекс лабільності бронхів відображають різні механізми бронхіальної гіперчутливості, мало асоціюють з результатами шкірних алергологічних проб зі стандартними алергенами та показниками киснезалежного метаболізму еозинофілів крові, а також можуть використовуватися з достатньою чутливістю та специфічністю у верифікації тяжкого і легкого перебігу бронхіальної астми.

Ключові слова: діти, бронхіальна астма, гіперреактивність бронхів, інгаляційна проба з гістаміном, індекс лабільності бронхів, атопія, алергічне запалення.

**DIAGNOSTIC POTENTIALITIES OF SPIROGRAPHIC
METHODS OF DETECTING HYPERREACTIVITY OF
THE BRONCHI IN CHILDREN WHILE EVALUATING
THE SEVERITY OF THE COURSE OF BRONCHIAL
ASTHMA**

Ajimi Sofian B. A.

Abstract. On the basis of a complex clinico-functional examination of 89 patients of school age with bronchial asthma the parameters of the diagnostic value of a spirographic challenge test with histamine (PC20H) and bronchial lability index have been studied as far as the verification of the severity degree of the disease course is concerned. It has been demonstrated that the results of PC20H and the index of bronchial lability reflect various mechanisms of bronchial hypersensitivity, poorly associate with the findings of skin allergological tests with standard allergens and the parameters of oxygen-dependent metabolism of blood eosinophils and also may be used with sufficient sensitivity and specificity to verify a severe and moderate course of bronchial asthma.

Key words: children, bronchial asthma, bronchial hyperactivity, inhalant test with histamine, bronchial lability index, atopy allergic inflammation.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)
Clin. and experim. pathol. - 2005. - Vol. 4, №2. - P. 89-93.

Надійшла до редакції 15.05.2005