

© Коллектив авторов, 2011

М.И. Анохин, Н.А. Генне, Т.Г. Путьято

ОПЫТ СПИРОМЕТРИЧЕСКОЙ ОЦЕНКИ БРОНХОЛИТИЧЕСКОЙ ПРОБЫ И ПРОВОКАЦИОННОГО НАГРУЗОЧНОГО ТЕСТА У ДЕТЕЙ ПРИ КОНТРОЛИРУЕМОЙ СРЕДНЕТЯЖЕЛОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ

Университетская детская клиническая больница
Первого московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, Москва

250 детей в возрасте 5–16 лет, страдающих среднетяжелой бронхиальной астмой, обследовали с помощью спирометра до и после ингаляции бронхолитика Вентолин. Обратимый бронхоспазм диагностировали на основании прироста FEV_1 от 6% и выше при отсутствии понижения FVC, что имело место у 20% обследованных больных. 179 больных тестировали на беговой дорожке. Постнагрузочный бронхоспазм оценивали на основании снижения FEV_1 от 6% при отсутствии повышения FVC, что имело место у 35% больных. Используемые критерии ниже общепринятых, но спирометрические оценки не могут быть универсальными и зависят от клинических характеристик обследуемых больных. Для других контингентов – например, при тяжелой неконтролируемой астме или, когда диагноз не установлен, – критерии могут быть иными.

Ключевые слова: дети, подростки, бронхиальная астма, бронхоспазм, компьютерная спирометрия, критерии оценки.

Spirometry was performed in 250 children aged 5–16 years with bronchial asthma (BA) before and after inhalation of bronchial spasmolytic Ventolin. Reversible bronchospasm was diagnosed in cases of FEV_1 increase 6% and more with absence of FVC decrease, and these changes occurred in 20% of examined patients. Test with treadmill was performed in 179 patients. Exercise-induced bronchospasm was diagnosed in cases of FEV_1 decrease 6% with absence of FVC increase, and these changes occurred in 35% of examined patients. Criteria used in present study are lower than routine criteria, but spirometric estimation cannot be universal and depends on clinical characteristics of examined patients. These criteria can be different during examination of other contingents, for example, patients with severe uncontrolled BA.

Key words: children, adolescents, bronchial asthma, bronchospasm, computer spirometry, criteria of estimation.

Диагностическое значение спирометрии особенно велико при бронхиальной астме (БА) и особенно в отсутствии ярких клинических манифестаций, то есть в ремиссии. Однако критерии, по которым судят о нарушениях бронхиальной проходимости, в том числе при бронхолитических и провокационных тестах, нуждаются в уточнениях, применительно к клиническому состоянию обследуемых больных, распространенности БА в регионе. В целом успехи в лечении БА у детей

заставляют пересмотреть общепринятые критерии спирометрического ответа в сторону снижения, то есть в сторону более ранней диагностики нарушений бронхиальной проходимости.

Материалы и методы исследования

Проанализированы результаты обследования 250 детей и подростков в возрасте 5–16 лет, больных среднетяжелой атопической БА в стадии медикаментозной ремиссии. У большинства детей

Контактная информация:

Анохин Михаил Иванович – д.м.н., проф. клиники детских болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова
Адрес: 119881 г. Москва, ул. Б. Пироговская, 19
Тел.: (499) 248-15-79, E-mail: anokhin-MI@yandex.ru
Статья поступила 10.03.11, принята к печати 20.12.11.

Таблица

Ориентировочная оценка спирометрических показателей*

Показатели	Норма	Нарушения умеренные	Нарушения значительные
FVC, %	>79	70–79	70
FEV ₁ , %	>80	60–80	60
PEF, %	>70	47–70	47
MEF ₂₅ , %	>73	51–73	51
MEF ₅₀ , %	>71	48–71	48
MEF ₇₅ , %	>61	27–61	27

*По данным [1, 2]; рост после бронхолитика оцениваем по увеличению FEV₁ и (или) FVC: считаем положительным, начиная с +6%, а прирост с +12% называем существенным; эффект физической нагрузки считаем положительным, начиная со снижения FEV₁ или FVC на 6%, а снижение этих показателей, начиная с -10%, называем существенным.

заболевание удавалось контролировать низкими дозами ингаляционных кортикостероидов, антилейкотриеновыми препаратами и кромонами.

Всем больным проводили компьютерную спирометрию (аппарат Shiller SP-10) до и через 15 мин после ингаляции бронхолитика Вентолин – стимулятора β₂-адренорецепторов. Препарат назначали в заведомо достаточной дозе: дети старше 7 лет вдыхали две дозы медикамента, т.е. дважды по 0,1 мг Вентолина; детям моложе 7 лет назначали одну дозу. Диагноз бронхиальной обструкции ставили на основании критериев, представленных в таблице. Эти критерии близки общепринятым [1, 2], они выработаны, исходя из клинических оценок без математического обоснования и ни в коей мере не исключают других критериев и систем анализа спирограмм. В таблице представлены в процентах от должных величин следующие параметры: FVC – форсированная жизненная емкость, FEV₁ – однократная жизненная емкость, PEF – пиковая скорость форсированного выдоха, MEF₂₅, MEF₅₀ и MEF₇₅ – скорости на петле объем–поток при выдохе 25%, 50% и 75% форсированной жизненной емкости. Интерпретация бронхолитического и нагрузочного тестов в таблице предлагается на основании собственных данных.

179 больных из 250 тестировали на беговой дорожке. Нагрузочный тест проводили для объективизации жалоб больных на плохую переносимость физической нагрузки и для диагностики постнагрузочного бронхоспазма. Использовали эргоспирометр Shiller CS-200. Управление дорожкой происходило с помощью компьютерного комплекса. Во время процедуры визуализировали и документировали частоту сердечных сокращений, артериальное давление и электрокардиограмму (ЭКГ). Перед пробой за 12 ч отменяли бронхолитические препараты, за 24 ч – кромоны и ингаляционные кортикостероиды. Ребенок в течение 5–6 мин ходил по тредмилу со скоростью, зависящей от возраста, и с подъемом дорожки до 15°. Исследование прекращали

по требованию пациента (общая усталость, одышка, усталость ног, немотивированный отказ) или по решению врача, который следил за параметрами ЭКГ и за состоянием пациента.

Результаты

До назначения бронхолитика спирометрия (по критериям таблицы) не выявила бронхиальной обструкции у 154 больных (т.е. в 61,5%) и выявила у 96 (38,5%), иными словами, их заболевание на момент исследования контролировалось недостаточно. Вентолин увеличил FEV₁ у 129 больных и при этом FVC не понизилась. FEV₁ возросла с одновременным снижением FVC в 6 случаях и у 115 пациентов FEV₁ не увеличилась, но в 13 случаях из них одновременно повысилась FVC.

Разброс прироста FEV₁ в группе из 154 больных с отсутствием исходной бронхиальной обструкции был от +1 до +17%, а в группе из 95 больных с бронхиальной обструкцией (как правило, небольшой) – от +1 до +35%. Средний прирост FEV₁ в 1-й группе был 4,2±1,9%, во 2-й – 9,7±3,8% (p>0,05), но самым частым увеличением в обеих группах был прирост в интервале от +6 до +10%. Прирост от 6% и выше имел место у 50 больных (что составляет 37% от всех пациентов с повышением FEV₁, 39% от всех больных с повышением FEV₁ при отсутствии снижения FVC и 20% из всех 250 обследованных больных). Прирост от 12% отмечен у 38 больных (28% от всех с повышением FEV₁, 30% от всех больных с повышением FEV₁ при отсутствии снижения FVC и 15% от всех обследованных). Также у 9 больных диагностирован обратимый бронхоспазм на основании роста FVC свыше 5% при росте FEV₁ в интервале +5–0%.

Перед физической нагрузкой и дважды после нее, через 5 и 15 мин, проводили спирометрию. Нагрузочный тест, как правило, не назначали при бронхиальной обструкции. Тест, однако, провели у 24 детей с небольшой обструкцией (в частности, срединная скорость MEF₅₀ на петле объем–поток определялась в интервале 70–65% при норме свыше 71% должной согласно таблице). Представляет интерес, что у 11 из них рост FEV₁ после ингаляции Вентолина был ниже 6%, у 8 – 6% и выше, а также у 5 одновременного роста FEV₁ и FVC не отмечено. У одного больного 5 лет диагностировали выраженную обструкцию: FVC 82%, FEV₁ 79%, FEF₅₀ 50%, причем ингаляция Вентолина увеличила FEV₁ на 10%. Через 5 мин после бега на тредмиле названные показатели равнялись 91, 81 и 56%, но через 15 мин было небольшое снижение – 79, 75, 60%.

После физической нагрузки снижение FEV₁ без повышения FVC имело место у 124 больных, повышение FEV₁ при отсутствии снижения FVC – у 37. Динамика FEV₁ колебалась от -26 до +15% от исходного. Чаще наибольшее снижение FEV₁ (и FVC) имело место при спирометрии, проведенной

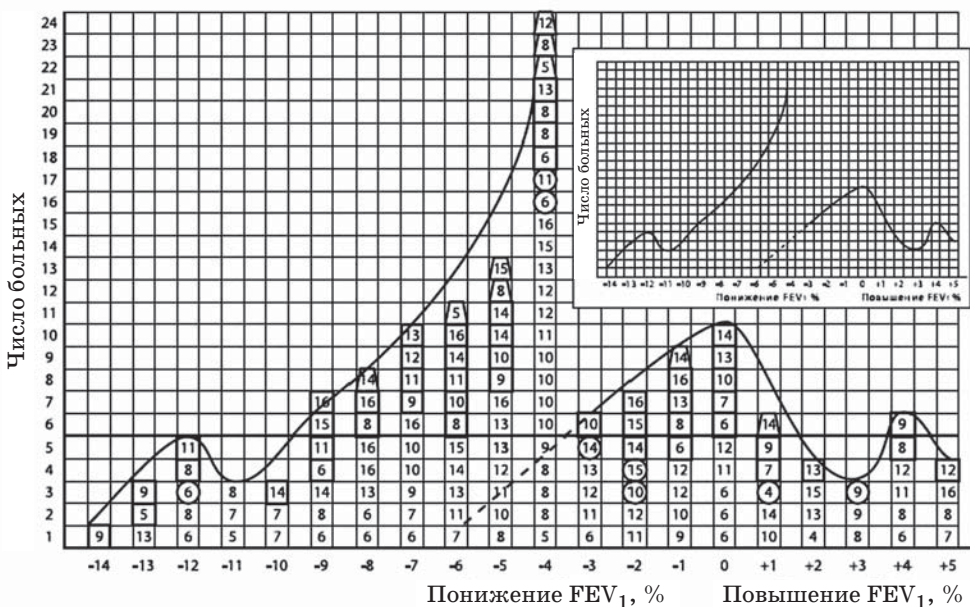


Рисунок. Распределение больных с различной динамикой FEV₁ после физической нагрузки.

через 5 мин после физической нагрузки, что, по-видимому, иногда можно объяснить усталостью ребенка. Снижение FEV₁ сопровождало повышение FVC у 4 больных, обратная ситуация – у 3 больных и оба показателя не претерпели динамики в 10 случаях. Ни у одного из больных спровоцированный бронхоспазм не потребовал купирования его медикаментами, и функция легких приходила к исходному через несколько часов.

На рисунке представлена гистограмма – максимальные изменения FEV₁ после нагрузки при условии однонаправленности динамики FVC в группе компактного распределения показателя (143 больных). По горизонтали – снижение или повышение FEV₁ в процентах после нагрузочного теста, по вертикали – число больных. В правом верхнем углу отдельно показаны линии, огибающие гистограмму. Как видно из рисунка, больные разделились на 2 группы: справа с пиком в области нуля и слева – с пиком в области минус 4%. Кривая, огибающая правую группу больных, гипотетически продолжена в виде пунктирной линии. Цифры на рисунке обозначают возраст обследованных; цифры без обрамления – больные без бронхиальной обструкции и реакции на бронхолитик (когда прирост FEV₁ после ингаляции был ниже 6%), цифры в кружках – больные с исходной небольшой бронхиальной обструкцией без реакции на Вентолин, цифры в квадратах – больные при отсутствии исходной бронхиальной обструкции, но с реакцией на Вентолин (начиная с +6%), цифры в усеченных треугольниках – больные с наличием небольшой бронхиальной обструкции и с реакцией на Вентолин. Результаты нагрузочного теста не коррелируют с бронхолитической пробой, проведенной у этих больных, и с возрастом детей:

коэффициенты корреляции в обоих случаях 0,1 и они статистически достоверны (p<0,01); отмечена слабая корреляция с исходной небольшой бронхиальной обструкцией: коэффициент 0,3, статистически недостоверный (p>0,05).

Обсуждение

В бронхолитической пробе существенной положительной динамикой в большинстве публикаций считается рост FEV₁ на 12% и более от исходного при одновременном повышении FVC или такое же повышение FVC, если FEV₁ не понизилась [1]. Однако такой критерий для нашей работы непригоден, поскольку, основываясь на нем, констатируем обратимый бронхоспазм лишь у 15% детей с установленным диагнозом среднетяжелой БА, что с клинической точки зрения вызывает недоверие. В наших условиях, то есть у больных с поставленным диагнозом БА, разумным представляется критерий «+6% и выше»; при этом у обследуемых больных обратимый бронхоспазм определялся в 20% случаев. Прирост ниже 5% квалифицируем как «отсутствие роста» (или «без динамики»), +5% – пограничная зона, при увеличении от +6 до +11% в заключении пишем о «росте показателей, свидетельствующем о наличии обратимого бронхоспазма», тогда как, начиная с +12%, – о «существенном росте показателей»; последнее заключение характерно для больных в периоде обострения БА. Термин «существенный» употребляется нами не в математическом смысле, поскольку статистическое обоснования критерию +12% отсутствует.

Причиной того, что предлагаемый «критерий +6%» при бронхолитической пробе ниже общепринятого или, точнее, «западного» является

отчасти то, что «критерий +12%» выработан преимущественно при обследовании взрослых больных, а главное, на Западе БА больше распространена, чем в нашей стране [3] и, по-видимому, течет тяжелее. Так, в работе [4], где сравнивалось действие плацебо и теофиллина, причем не при БА, а при хронических обструктивных заболеваниях легких, рост FEV₁ после бронхолитика достигал +40% в среднем (!), что в наших условиях трудно представить. Насколько драматична ситуация с БА в промышленно развитых странах, свидетельствует то, что сегодня там склонны относить к средствам профилактики БА ингаляции кортикостероидов, модификаторы лейкотриенов, интерлейкины и моноклональные антитела [5], которые в нашей стране безусловно считаются лечебными средствами. Однако, судя по последним публикациям, сегодня отмечается тенденция к использованию критериев ниже 12%, что можно связать с успехами в лечении БА. Например, в статье, напечатанной в июньском номере американского журнала *J. Pediatr.* [6], сравнивались результаты бронхолитического теста по критериям не только $\geq 12\%$, но также $\geq 10\%$ и $\geq 8\%$. Характерно также, что при хронических неспецифических заболеваниях легких, где роль бронхоспазма меньшая, чем при БА, критерием его обратимости предлагается прирост FEV₁+10%, а когда прирост FEV₁ ниже, все равно рекомендуется подключать к терапии бронхолитики [7].

При нагрузочном тесте определенной зависимости между его спирометрическими результатами и предварительно проведенным тестом с Вентолином не обнаружено. Тогда как между реакцией на бронхолитик и на провокационные бронхосуживающие химические агенты существует высокая корреляция (согласно нашим данным, порядка 0,9 [8]). Иными словами, те больные, у которых после ингаляции бронхолитика заметно повышается FEV₁ или снижается сопротивление дыхательных путей, у тех же больных возникает бронхоспазм в ответ на невысокую концентрацию бронхоконстриктора [8, 9]. С большей уверенностью считаем тест положительным, когда снижение FEV₁ отмечено во второй спирометрической пробе, то есть через 15 мин после физической нагрузки, поскольку тогда исключается фактор усталости.

Рисунок показывает, что результаты сгруппировались в области двух пиков: около нуля и основная группа – от -4% со снижением к -10%. В области нуля расположение вариант напоминает «нормальное» распределение, тогда как основная группа больных имеет максимум (пик) снижения FEV₁ – -4%, и это отчетливо скошенное распределение. Предполагаем, что в области максимума около нуля и в области снижения от -4% располагаются две различные группы больных, но их клинические и физиологические различия отчетливо не определены.

Если после физической нагрузки FEV₁ не изменилась или повысилась, это безусловно отрицает наличие постнагрузочного бронхоспазма. Однако небольшое снижение FEV₁ не всегда можно трактовать как признак бронхоспазма, поскольку снижение FEV₁ и FVC вызывается также усталостью испытуемого из-за плохой физической кондиции. Также предполагаем, что часть таких больных (из группы с пиком около нуля) попала в основную группу со снижением FEV₁ в интервале от -4 до -6%, что на рисунке обозначено пунктиром. Это подкрепляет наш вывод о том, что положительным данный тест в группе исследуемых больных допустимо считать, начиная со снижения FEV₁ от 6% (разумеется, при условии, что FVC при этом не повысилась).

Обычно нагрузочный тест считают положительным при снижении FEV₁ от 10–12% при условии отсутствия повышения FVC [10, 11]. У обследованных нами больных снижение FEV₁ после физической нагрузки при исходной небольшой бронхиальной обструкции отмечено в 21 случае из 24, причем снижение этого показателя ниже «критерия -10%» имело место у 6 больных (т.е. в 25% случаев), а снижение от 6% (предлагаемый нами критерий) – у 8 (33%). В группе из 154 больных без исходной бронхиальной обструкции снижение FEV₁ от 10% отмечено у 20 (13%), а от 6% – у 54 (35%). Суммарно по всем 179 больным, тестированным на беговой дорожке, нагрузочный бронхоспазм по «критерию -10%» диагностирован у 26 больных, а по «критерию -6%» – у 62 больных или в 14 и 35% соответственно. Последнее более приемлемо для клиницистов, поскольку с их точки зрения оптимальны спирометрические критерии, которые бы разделяли исследуемых больных приблизительно пополам, и в контингенте обследованных нами больных «критерий -6%» этому идеалу ближе, чем «-10%».

Сходная реакция на физическую нагрузку у больных с небольшой бронхиальной обструкцией и без нее при использовании «критерия -6%» соответствует данным литературы, в которых «астму физического напряжения» выделяют в отдельный синдром, для которого характерна одышка при нагрузке, но показатели спирометрии при этом плохо реагируют на бронхолитики. Данный синдром не обязательно сопровождает БА, хотя его присутствие диагноз БА, как правило, подтверждает [11].

Выбор завышенного (и, по нашему мнению, устаревшего на фоне успехов лечения БА) критерия оценки нагрузочной пробы – «снижение FEV₁ от 10%» – объясняется теми же факторами, по которым представляется завышенной «общепринятая» оценка бронхолитической пробы: то есть причина состоит в высокой заболеваемости БА в Западной Европе и Северной Америке [3], а также в том, что оценки делались при исследовании пре-

имущественно у взрослых больных, а не у детей.

Обосновать эти критерии частично помогло бы сравнение с воздействием бронхолитиков на здоровых и исследование больных с плацебо. Но, если бы такие эксперименты у детей провели, и они бы показали, что рост FEV₁ на 6% имеет место у какой-то части здоровых (что называют признаком не бронхоспазма, а изменением тонуса бронхов), из этого вовсе не следовало бы, что такой же прирост у больных БА отвергает наличие обратимого бронхоспазма. Аналогия: диастолическое давление 90–95 мм рт. ст. по-разному трактуется и корректируется у больных и у лиц вполне здоровых. Главное же, изучение воздействия бронхолитиков на здоровых является экспериментом, который возможен только у здоровых добровольцев, но никак не у детей.

Также мало бы помогло обоснованию критериев исследование с плацебо у больных. Эффект плацебо, как известно, бывает со знаком плюс–минус; он зависит от личности больного и врача, и плацебоконтроль позволяет статистически оценить (выделить) действие медикамента в конкретном исследовании, проведенном в конкретных условиях. Однако, если бы мы, к примеру, установили, что плацебо при наших обследованиях повышает FEV₁ в среднем на 10% с некоторым разбросом, это не изменило бы нашей установки на критерий 6%, так как он удовлетворяет запросу клиницистов.

Выводы

1. общепринятые критерии повышения или снижения FEV₁ (и FVC) на 12–10% для обследуемого контингента больных представляют

ся завышенными, поскольку на основании их в стадии нестойкой ремиссии среднетяжелой БА диагностировался обратимый бронхоспазм лишь у 15% больных в бронхолитической пробе и у 14% – по пробе с физической нагрузкой. Вообще же критерии, по которым следует судить о наличии бронхоспазма, должны учитывать клинические характеристики обследуемых больных, распространенность БА в конкретном регионе и, возможно, даже эффективность лечения.

2. В проведенной работе у больных с установленным диагнозом среднетяжелой БА в стадию нестойкой ремиссии обратимый бронхоспазм в бронхолитической пробе диагностировали при повышении FEV₁ от 6% и выше при условии отсутствия снижения FVC или при повышении FVC от 6% и выше при отсутствии снижения FEV₁. У обследованных больных обратимый бронхоспазм диагностировали в 20% случаев по этому критерию, причем не отмечено различий между больными с исходной небольшой бронхиальной обструкцией и без нее.

3. Постнагрузочный бронхоспазм диагностировали, если имело место снижение FEV₁ после окончания физической нагрузки от 6% и ниже при отсутствии повышения FVC или если FVC понизилась от 6% и ниже при отсутствии повышения FEV₁. По этому критерию у обследованных больных постнагрузочный бронхоспазм диагностировали в 35% случаев.

4. Результаты нагрузочного теста не коррелируют с бронхолитической пробой и умеренно коррелируют с исходной небольшой бронхиальной обструкцией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анохин М.И. Компьютерная спирометрия у детей. М.: Бином, 2012: 104.
2. Лукина О.Ф., Балаболкин И.И., Куличенко Т.В. и др. Клинико-функциональные критерии оценки степени тяжести бронхиальной астмы у детей. Пульмонология. 2002; 1: 62–68.
3. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». М.: Атмосфера, 2008: 108.
4. Chodosh S, Bagelman W. The use of Theophylline in non-asthmatic chronic obstructive lung disease. Triangle. 1985; 24: 1–2.
5. Tosca MA, Villa E, Rossi GA. Prospettive future della terapia dell'asma nel bambino. Minerva Pediat. 2008; 60: 235–247.
6. Galant SP, Morpew T, Newcomb RL. The relationship of bronchodilator response phenotype to poor asthma control in children with normal spirometry. J. Pediatr. 2011; 158 (6): 953–959.
7. Staton GW. Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Medscape Internal Medicine. 2009; 1: 9.
8. Анохин М.И., Курочкина А.Г., Снегоцкая М.Н. Бронхиальная реактивность и сопротивление, а также спирографическая оценка обструкции при бронхиальной астме в стадии ремиссии у детей различных возрастных групп. Клинико-инструментальная диагностика в хирургии. М.: Научный центр хирургии РАМН, 1994: 134–135.
9. Beydon N, Builla C, Peiffer C, et al. Can bronchodilator response predict bronchial response to metacholine in preschool coughers? Pediat. Pulmonol. 2008; 43: 815–821.
10. Hull JHK, Les Ansley, Garrod R, Dickinson JW. Exercise-Induced Bronchoconstriction in Athletes – Should We Screen. Med. Sci. Sports Exerc. 2007; 39: 2117–2124.
11. Randolph C. Exercise-induced bronchospasm in children. Clin. Rev. Allergy Immunol. 2008; 34: 205–216.

