

Ингаляционные провокационные тесты в пульмонологической практике

Е.Н. Калманова

Важной составляющей функционального диагноза и дифференциально-диагностическим критерием хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и бронхиальной астмы (БА) является степень бронхиальной реактивности, т.е. выраженность изменения диаметра бронхов в ответ на различные внешние и внутренние факторы.

Бронхиальная гиперреактивность (БГР) – повышенная реакция бронхов на различные физические, химические или фармакологические раздражители в виде бронхоспазма. Причиной БГР является воспаление, приводящее к нарушению целостности эпителия дыхательных путей. Вирусные инфекции, контакт с аллергенами, курение, в том числе пассивное, также способствуют повышению реактивности бронхов.

Для выявления БГР используется методика, которая в англоязычной литературе получила название “challenge test”. К сожалению, этому термину не удастся найти полноценный эквивалент в русском языке, и чаще всего его обозначают как бронхоконстрикторный или бронхопровокационный тест (БПТ). В качестве бронхоконстрикторного агента при проведении тестов могут выступать фармакологические препараты (метахолин и гистамин), физические факторы (нагрузка, ингаляция холодного сухого воздуха) или сенситизирующие агенты (аллергены, профессиональные вредности). Выбор бронхоконстрикторного стимула определяется конкретной целью исследования. Для проведения клинических и эпидемиологических иссле-

дований фармакологические агенты являются оптимальным выбором.

БГР, характерная для бронхиальной астмы, хотя и определяется как неспецифическая, тем не менее вызывающие ее факторы носят вполне конкретный специфический характер. Они условно могут быть разделены на три основные группы:

- агенты, вызывающие бронхоспазм путем прямого воздействия на гладкую мускулатуру бронхов (например, метахолин и гистамин);
- факторы, вызывающие не прямое воздействие за счет высвобождения фармакологически активных веществ из секретирующих клеток, например тучных (физические гипер- и гипоосмолярные стимулы), или немиелинизированных сенсорных нейронов (брадикинин, двуокись серы);
- факторы, обладающие прямым и непрямым механизмами действия.

БПТ для определения неспецифической БГР наиболее часто проводятся с метахолином или гистамином. Метахолин является синтетическим дериватом ацетилхолина. Метахолин разрушается холинэстеразой более медленно, поэтому вызываемый им бронхоспазм имеет большую продолжительность, что значительно упрощает его измерение. Эффекты метахолина могут быть купированы или уменьшены атропином или сходными антихолинэргическими веществами. Гистамин используется менее часто, чем метахолин, поскольку вызывает больше системных побочных эффектов (гиперемия кожи, сухость во рту, головная боль).

Провокация метахолином и гистамином дает сходные результаты у пациентов с БА, хотя они различаются по химической природе и воздействуют на разные рецепторы. Другие вещества, обладающие бронхоконстриктор-

ными свойствами, которые могли бы использоваться для БПТ (брадикинин, аденозинмонофосфат, маннитол и др.), по разным причинам не нашли применения в клинической практике, и для их проведения на сегодняшний день не разработаны четкие клинические рекомендации.

В этой статье мы попытаемся обсудить вопросы использования БПТ (преимущественно теста с метахолином) у больных БА и у пациентов с подозрением на БА. Измерение бронхиальной реактивности при проведении БПТ целесообразно по нескольким причинам:

- БГР количественно ассоциируется с наличием БА и ее тяжестью;
- обнаружение БГР при отсутствии симптомов БА может помочь в предотвращении ее развития в будущем;
- степень БГР у больных БА может иметь прогностическое значение.

Показания к проведению БПТ

Большинство практических врачей диагноз БА основывает на симптомах или на эмпирическом ответе на применяемую терапию. Однако такой подход не гарантирует объективного подтверждения диагноза и приводит к недооценке важности применения БПТ.

БПТ показаны в следующих клинических ситуациях:

- подтверждение диагноза БА, когда симптомы БА сопровождаются нормальными показателями спирометрии и отрицательным ответом на бронходилататор (что часто наблюдается при легкой или хорошо контролируемой БА);
- подтверждение диагноза БА у больных с положительной пробой на бронходилататор;
- атипичные симптомы бронхоспазма, которые обычно не связывают с БА (например, при ночном апноэ);

Елена Николаевна Калманова – канд. мед. наук, асс. каф. госпитальной терапии Педиатрического факультета РГМУ, зав. отделением функциональной диагностики ГКБ № 57 г. Москвы.

- хронический кашель при отсутствии классической клинической картины;
- экспертиза у лиц различных специальностей (водолазы, военнослужащие), у которых возможный бронхоспазм может представлять угрозу для жизни;
- установление связи БА с профессиональными вредностями и определение триггерных факторов;
- определение относительного риска развития БА;
- количественное определение БГР у пациентов с установленным диагнозом БА;
- оценка ответа на противоастматическую терапию.

Противопоказания и осложнения БПТ

При выполнении БПТ во главу угла должны быть поставлены безопасность и надежность теста. Поэтому точную дозу или концентрацию прово-

кационного агента необходимо знать не только для соблюдения методической точности, но и во избежание передозировки, способной вызвать тяжелый бронхоспазм.

БПТ должен выполняться под контролем врача, прошедшего специальную подготовку по проведению функциональных легочных тестов и имеющего опыт проведения БПТ. Очень важно, чтобы персонал, выполняющий БПТ, был в состоянии распознать тяжесть бронхоспазма, а используемое оборудование, небулайзеры и растворы соответствовали общепринятым международным требованиям.

Хотя БПТ с метахолином (или гистамином) является безопасным и легко-выполнимым тестом, тем не менее он обычно проводится при условии отсутствия клинических проявлений бронхиальной обструкции и значительного снижения показателей легочной функ-

ции (в частности, объема форсированного выдоха за 1-ю секунду – ОФВ₁).

Все противопоказания к проведению БПТ можно разделить на абсолютные и относительные.

Абсолютные противопоказания:

- ОФВ₁ < 50% от должного или < 1 л (может быть и относительным противопоказанием, поскольку зависит от возраста пациента и наличия сопутствующей рестрикции – снижения форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) при нормальном отношении ОФВ₁/ФЖЕЛ);
- тяжелый приступ стенокардии или инфаркт миокарда в течение последних 3 мес;
- аневризма аорты или церебральных сосудов;
- неконтролируемая артериальная гипертензия: систолическое артериальное давление (АД) > 200 мм рт. ст. и/или диастолическое АД > 110 мм рт. ст.



Пикфлоуметр

Прибор для определения пиковой скорости выдоха (PEF)

Преимущественное использование у пациентов с бронхиальной астмой для контроля течения заболевания, изменения проводимой терапии и предупреждения обострений

- Домашнее, амбулаторное или стационарное использование
- Быстрое и удобное измерение
- Диапазон значений: 60–900 л/мин
- Цветовая шкала должных значений

Lassamed

Москва, ул. М. Трубевская, д.8 (здание ММА им. Сеченова),
левое крыло, эт. 12; тел./факс: (095) 956-26-88;
E-mail: sales@lassamed.com, www.lassamed.ru



Ингалятор

Компрессорный домашний ингалятор

- Компактные размеры и небольшой вес
- Распыление бронхолитических средств
- Для детей и взрослых
- Легкая сборка и очистка

Относительные противопоказания:

- ОФВ₁ < 50% (или <1,5 л и <60% от должного);
- невозможность выполнить спирометрические тесты с должным качеством;
- выраженный бронхоспастический ответ на ингаляцию растворителя (например, падение ОФВ₁ ≥ 10% от исходного уровня при ингаляции дистиллированной воды);
- инфекции респираторного тракта в последние 2–6 нед;
- текущее использование ингибиторов холинэстеразы (например, при миастении);
- беременность (влияние метахолина на плод не изучено);
- кормление грудью.

При проведении БПТ необходимо учитывать возможное влияние на его результаты используемой противоастматической терапии. Время, за которое необходимо отменить препараты перед проведением БПТ, зависит от длительности их действия:

ингаляционные β ₂ -агонисты короткого действия	6–8 ч
ингаляционные β ₂ -агонисты длительного действия	48 ч
ипратропия бромид	24 ч
тиотропия бромид	до 1 нед
кромогликат натрия	8 ч
недокромил натрия	48 ч
пероральные β ₂ -агонисты	24 ч
теофиллины	12–48 ч
антилейкотриеновые препараты	24 ч

Глюкокортикостероиды (ингаляционные и пероральные) также могут снижать БГР, длительность этого эффекта неизвестна, но может быть достаточно большой.

Ряд пищевых продуктов (кофе, чай, кока-кола, шоколад и другие содержащие кофеин продукты) могут снижать бронхиальную реактивность и должны быть отменены в день проведения БПТ. Другие факторы, которые могут исказить результаты БПТ: курение, респираторные инфекции, специфические антигены, физическая нагрузка (выполнение БПТ с физической нагрузкой непосредственно перед метахолиновым тестом может повлиять на его интерпретацию).

Осложнения метахолинового теста включают: выраженную бронхоспастическую, гиперинфляцию, кашель; осложнения, связанные с форсированным дыхательным маневром (легкое головокружение, боль или чувство стеснения в груди); возможные симптомы индивидуальной непереносимости метахолина.

Методика проведения БПТ с метахолином

Для БПТ метахолин в порошкообразном виде растворяют в стерильном 0,9% растворе хлорида натрия с добавлением консерванта (например, 0,4% фенола) или без него. Для ингаляции используют растворы метахолина в удваивающихся концентрациях. Так, Американское торакальное общество рекомендует для БПТ с метахолином следующий дозовый режим: физиологический раствор, раствор метахолина 0,03; 0,06; 0,125; 0,25; 0,5; 1,0; 2,0; 4,0; 8,0 и 16,0 мг/мл. Высокие концентрации раствора метахолина (более 1,25 мг/мл) достаточно стабильны по крайней мере в течение 4 мес при температуре 4°C.

Наиболее распространены два метода ингаляции провокационного агента при БПТ: ингаляция аэрозоля при спокойном дыхании в течение 2 мин и метод с выполнением 5 глубоких вдохов. Эти два метода близки по получаемым результатам и воспроизводимости.

Качество кривой поток–объем должно определяться после каждого маневра. Измерение ОФВ₁ должно быть проведено в течение 30–90 с после окончания ингаляции каждой дозы метахолина, а интервал между дозами должен быть стандартизован (5 мин для получения кумулятивного эффекта).

Для оценки результатов теста БПТ используют кривые доза–ответ, отражающие зависимость показателей функции внешнего дыхания (ФВД) от дозы или концентрации провокационного вещества. В настоящее время наиболее принято проводить оценку БПТ по динамике ОФВ₁. Тест считается положительным при снижении ОФВ₁ на 20% и более от исходного уровня (за исходное значение принимается показатель, измеренный после ингаляции физиологического раствора).

Процент изменения ОФВ₁ (ΔОФВ₁) вычисляется по формуле

$$\Delta\text{ОФВ}_1 = \frac{\text{ОФВ}_{1\text{и}} - \text{ОФВ}_{1\text{м}}}{\text{ОФВ}_{1\text{и}}} \times 100\%,$$

где ОФВ_{1и} – ОФВ₁ исходно, ОФВ_{1м} – ОФВ₁ после метахолина.

Есть несколько способов выражения результатов метахолинового теста. Провокационная доза метахолина может быть выражена в кумулятивных (например, в микромолях) или в некумулятивных (мг/мл) единицах. Для определения степени гиперчувствительности используется провокационная концентрация метахолина, которая вызвала падение ОФВ₁ на 20% (ПК₂₀ ОФВ₁):

ПК ₂₀ ОФВ ₁ (мг/мл)	Степень гиперчувствительности
0,03–0,124	тяжелая
0,125–1,99	средняя
2,00–7,99	легкая
>8,00	норма

В случае положительного ответа на провокацию (снижение ОФВ₁ от исходного уровня ≥20%) необходимо назначить бронходилататор с повторным проведением спирометрии, чтобы убедиться, что показатели ФВД вернулись к исходному уровню (или по крайней мере составляют 85% от исходного).

При необходимости БПТ с метахолином можно повторить, но не ранее чем через 24 ч.

Ограничения метода

У некоторых пациентов спирометрия может быть недостаточно чувствительной и специфичной для определения ответа, и в таких случаях необходимо применять метод измерения бронхиального сопротивления или специфической проводимости.

Глубокий вдох при выполнении спирометрии различным образом влияет на тонус бронхов и может вызывать как бронхоспастическую, так и бронходилатацию.

Недостаточные усилия пациента во время дыхательного маневра могут привести к ложноположительным результатам и сделать интерпретацию теста затруднительной, а подчас и невозможной.

Интерпретация результатов

Для большинства больных БА характерно снижение ОФВ₁ на ≥20%

при ингаляции метахолина в дозе ≤ 8 мг/мл. Чувствительность положительного результата метахолинового теста для подтверждения диагноза БА составляет примерно 85%, однако положительные результаты могут встречаться у больных с аллергическим ринитом, фиброзирующим альвеолитом, ХОБЛ, застойной сердечной недостаточностью. Трудности при интерпретации результатов БПТ возникают в случаях положительного теста у пациентов без симптомов БА и, наоборот, у пациентов с отрицательным тестом при наличии клинических симптомов БА.

Эпидемиологические исследования показали, что в популяции примерно 1–7% людей имеют БГР при отсутствии каких-либо симптомов. Этих пациентов можно рассматривать как здоровых лиц, имеющих пограничные показатели, или же как астматиков, у которых клинических симптомов БА в период проведения БПТ нет ("лабораторная астма"), но в дальнейшем они могут появиться.

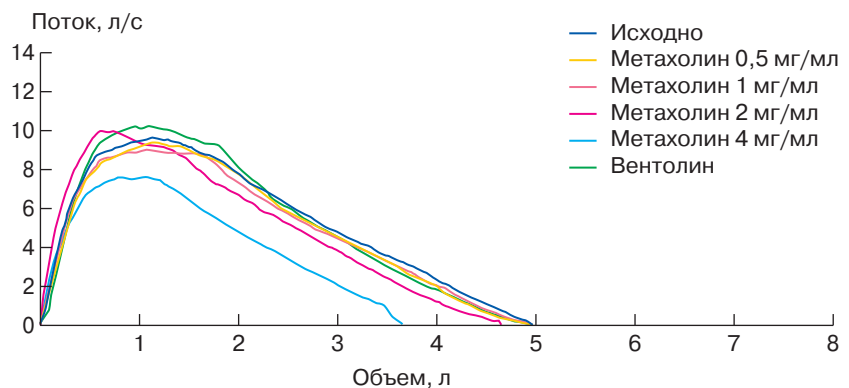
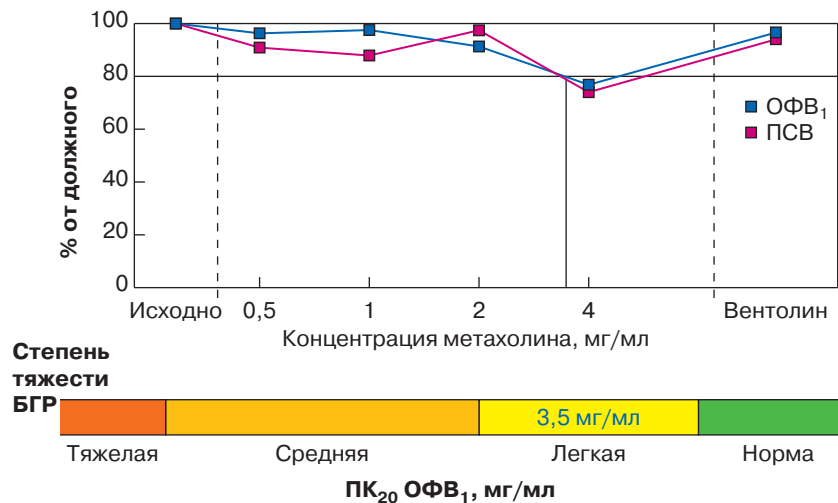
Здоровые люди могут демонстрировать преходящую БГР в течение нескольких месяцев после респираторной вирусной инфекции. Этот феномен называется поствирусной бронхиальной гиперреактивностью.

Могут встречаться различные клинические ситуации, когда у пациентов предполагается БА, но получен отрицательный результат метахолинового теста:

- обструкция дыхательных путей опухолью, полипом или инородным телом может имитировать симптомы БА;
- БГР может быть подавлена, если пациент использовал противовоспалительные препараты перед БПТ;
- некоторые пациенты с профессиональной БА могут отвечать бронхоспазмом только на ингаляцию специфического агента.

Многие пациенты с ХОБЛ имеют повышенную бронхиальную реактивность. Результаты метахолинового теста у них обычно занимают промежуточное положение между здоровыми лицами и больными БА.

Окончательное клиническое заключение о результатах БПТ должно включать:



БПТ с метахолином (пример).

- ПК₂₀ ОФВ₁;
- комментарии по поводу качества выполнения спирометрии и других измерений;
- комментарии по поводу медикаментов и других факторов, которые могли повлиять на интерпретацию теста;
- клинические симптомы, наблюдавшиеся во время теста и после финальной дозы провоцирующего агента;
- указание дозы бронходилататора, назначенной в конце теста, и коэффициента бронходилатации.

Клинический пример

Молодой человек 18 лет в анамнезе имеет приступы затрудненного дыхания при физической нагрузке. Направлен для проведения метахолинового БПТ с целью выявления БА. Показатели ФВД исходно и после ингаляции метахолина отображены на рисунке.

Исходные показатели ФВД в пределах нормы (ОФВ₁ > 80% от должных значений), после ингаляции физиологичес-

кого раствора падение ОФВ₁ < 10%, поэтому начальная концентрация метахолина составила 0,5 мг/мл. При ингаляции метахолина в концентрации 4 мг/мл ОФВ₁ снизился на 23%. Тест расценен как положительный. ПК₂₀ ОФВ₁ составила 3,48 мг/мл, что соответствует легкой степени гиперчувствительности. По окончании теста больному назначена ингаляция 400 мкг сальбутамола. Через 20 мин коэффициент бронходилатации составил 25%.

Рекомендуемая литература

- American Association for Respiratory Care // Respir. Care. 1996. V. 41. № 7. P. 629.
- Crapo R.O. et al. // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 2000. V. 161. P. 309.
- Jensen E.J. et al. // Eur. Respir. J. 1998. V. 11. № 3. P. 670.
- Martin R.J. et al. // Chest. 1997. V. 112. P. 53.
- Sterk P.J. et al. // Eur. Respir. J. 1993. V. 16. Suppl. P. 53.