

Н.В. Малюжинская, А.В. Разваляева, М.В. Гарина, А.В. Шаталин, В.А. Горбунов

**МЕТОД ИЗМЕРЕНИЯ СОПРОТИВЛЕНИЯ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У ДЕТЕЙ
ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА, ОСНОВАННЫЙ НА ТЕХНИКЕ КРАТКОВРЕМЕННОГО
ПРЕРЫВАНИЯ ПОТОКА: ПРИМЕНЕНИЕ ПРОБ С БРОНХОЛИТИКАМИ**

ГОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет»
Минздравсоцразвития России

Оценивались перспективы применения новой неинвазивной методики измерения ФВД в педиатрии. Использовался спирограф SuperSpiro с модулем MicroRint. Прирост ОФВ в среднем составил 14,5%, прирост ПСВ – 17,5% к исходному. Падение индекса Rint составило в среднем 0,25 кПа·л⁻¹·с. В группе с положительным исходом пробы по данным ФВД (30 больных из 36) падение Rint имело место во всех случаях, и составило в среднем 0,28 кПа·л⁻¹·с. Корреляционная взаимосвязь (Rint и ОФВ₁, $r = -0,93$, Rint и ПСВ, $r = -0,96$) между показателями очень высока. Методика RINT является альтернативой классической спирометрии у детей раннего возраста.

Ключевые слова: дети, аллергические заболевания, бронхиальная астма, сопротивление дыхательных путей, бронхолитические пробы.

N.V. Malyuzinskaya, A.V. Razvalyaeva, M.V. Garina, A.V. Shatalin, V.A. Gorbunov

**THE METHOD OF MEASUREMENT OF RESPIRATORY WAYS RESISTANCE IN CHILDREN OF PRESCHOOL AGE
BASED ON THE TECHNOLOGY OF SHORT-TIME INTERRUPTION FLOW: USAGE OF PROBES
WITH BRONCHOLITICS**

The evaluation of the prospects of a new noninvasive technique for measuring airflow obstruction in pediatrics was estimated. The spirometer SuperSpiro with module MicroRint was used. FEV growth averaged 14.5% an increase of PSV – 17.5% by the end. Fall Rint index averaged 0.25 kPa·l⁻¹·s. Under positive-sum test according to the ERF (30 patients out of 36) Rint drop occurred in all cases, and an average of 0.28 kPa·l⁻¹·s with correlated (Rint and FEV $r = -0,93$, Rint and PSV $r = -0,96$) between the indices was very high. The technique of RINT was an alternative one to the classical spirometry for young children.

Key words: children, allergic diseases, bronchial asthma, airway resistance, broncholytic samples.

Одной из нерешенных проблем в области детской астмы остается ее диагностика у детей раннего возраста [1]. Применение стандартной пневмотахометрии (пикфлоуметрии) у детей до 5-6 лет весьма ограничено, поскольку ребенок не способен к форсированному выдоху. Методика RINT (resistance by the interrupter technique) – метод прерывистого измерения сопротивления дыхательных путей, позволяет проводить различные функциональные пробы (проба с бронхолитиками, физической нагрузкой, метахолином) [2, 3]. Однако до сих пор не решен вопрос о том, какие значения можно считать критическими и достаточными для положительной пробы, неясно также, в каком виде эти значения выражать – в абсолютных величинах (кПа·л⁻¹·с) или же в процентах к исходному [4, 5, 6]. Данные исследований чувствительности метода, его специфичности и прогнозирующей ценности пробы с бронхолитиками, в последние годы рязнятся [7, 8].

Цель и задачи. Выяснить целесообразность применения методики в диагностике бронхиальной астмы у детей раннего возраста, определить ее чувствительность и специфичность по сравнению со стандартной спирометрией и установить пороговые значения падения сопротивления (cut-off values).

Материалы и методы. Проведено одноцентровое контролируемое исследование на базе аллергологического отделения для детей НУЗ отделенческой клинической больницы ОАО «РЖД» г. Волгограда.

Для определения чувствительности методики RINT, ее специфичности по сравнению со стандартной спирометрией, а также порогового значения падения сопротивления (cut-off values) в пробе с бронхолитиком (сальбутамол, Вентолин®, GSK, Польша) методом простого случайного отбора в исследование было включено 36 пациентов в возрасте 5-6 лет (19 мальчиков и 17 девочек) с первично верифицированным диагнозом бронхиальная астма (БА) [1, 2]. Группу контроля составили здоровые дети 5-6 лет, которые проходили в клинике диагностические или лечебные процедуры, включенные в исследование методом простого случайного отбора. У всех законных представителей детей, включенных в исследование и соответствующих всем критериям отбора, получено информированное согласие на проведение исследования.

У каждого ребенка проводилось два последовательных теста измерения сопротивления RINT_{insp} и RINT_{exp}, а также измерение ряда показателей ФВД с помощью спирографа (PEF, MEF, FEV₁, MEF₅₀, FVC) согласно протоколу рабочей группы «Стандартизация тестов исследования легочной функции» (1993) [9]. Затем производили ингаляция 2 доз (200 мкг) сальбутамола (Вентолин®, GSK, Польша) через спейсер (или чамбер). Вычислялся прирост/падение показателей второй попытки относительно исходного у каждого метода, затем ряды

данных для каждой методики сравнивались между собой. В качестве нормативных популяционных значений использовали показатели RINT, полученные в ходе одноцентрового исследования, которое проводилось на базе детских дошкольных учреждений г. Волгограда с 01.10.2008 по 01.10.2009, их использование является допустимым и целесообразным (табл. 1) [10].

Таблица 1

Нормативные значения индекса RINT_{exp} для детей от 3 до 6 лет

Показатель	Возраст, годы	Перцентили								
		2,5	5	10	25	50	75	90	95	97,5
RINT _{insp} , кПа·л ⁻¹ ·с	3	0,31	0,33	0,44	0,52	0,66	0,75	0,84	0,92	0,95
	4	0,30	0,31	0,33	0,42	0,54	0,69	0,78	0,87	0,89
	5	0,24	0,26	0,33	0,40	0,47	0,60	0,69	0,81	0,82
	6	0,27	0,28	0,29	0,39	0,47	0,61	0,70	0,84	0,91
RINT _{exp} , кПа·л ⁻¹ ·с	3	0,51	0,55	0,67	0,83	0,94	1,02	1,28	1,45	1,46
	4	0,49	0,53	0,57	0,70	0,78	0,92	0,99	1,15	1,20
	5	0,45	0,48	0,56	0,60	0,72	0,79	0,98	1,15	1,25
	6	0,42	0,42	0,46	0,57	0,68	0,81	1,01	1,27	1,33

Использованное оборудование, условия проведения процедуры, методика оценки и интерпретации результатов соответствовали стандартам и протоколам измерения сопротивления дыхательных путей методом кратковременного прерывания потока воздуха у детей (ATS/ERS, 2007) [11]. Для измерения сопротивления дыхательных путей использовался спирограф SuperSpiro с модулем MicroRint («MicroMedical», Великобритания). Процедура проводилась в тихой комнате, одним исследователем.

Обработку полученных данных осуществляли с помощью пакета прикладных программ StatSoft Statistika-6.0, MedCalc-11.4.1. Для оценки диагностической ценности методики RINT использовали метод, основанный на анализе операционной характеристической кривой (ROC – Receiver Operating Characteristic curve). В ходе анализа определялась чувствительность (Se), специфичность (Sp), точность (доля истинных результатов среди всех результатов теста), положительная (доля истинно положительных ответов среди всех положительных, +PV,%) и негативная прогностическая ценность (доля истинно отрицательных ответов среди всех отрицательных, -PV,%). Диагностическую эффективность примененных методов диагностики определяли путем составления четырехпольной таблицы. Для анализа взаимосвязи количественно нормально распределенных признаков использовали параметрический корреляционный метод Пирсона и рассчитывали коэффициент корреляции (r). За уровень статистической значимости различий показателей принималась величина $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. Результаты анализа исходных показателей сопротивления дыхательных путей показали, что у детей с БА RINT_{insp} и RINT_{exp} имеют различную диагностическую ценность. Так, средний уровень RINT_{insp} не отличался от нормативных значений, представленных в таблице 1, и составил $0,60 \pm 0,13$ кПа·л⁻¹·с. Это полностью соответствует результатам других исследований диагностической значимости методики RINT, в соответствии с чем современные стандартные протоколы измерения RINT рекомендуют для диагностики БА использовать только индекс RINT_{exp}, который является наиболее чувствительным, в большей степени показывая корреляцию с изменениями ОФВ₁ и выраженностью клинических симптомов обструкции (Nielsen K.G., Bisgaard H., 2001; Child F., 2005; Song D.J., 2006). У детей из группы контроля RINT_{insp} средний показатель составил $0,55 \pm 0,19$ кПа·л⁻¹·с.

После ингаляции сальбутамола значимое увеличение показателя ОФВ₁ на 12% и более отмечалось только у 30 детей с БА. Прирост ОФВ₁ в среднем составил 14,5% ($p < 0,001$), прирост ПСВ – 17,5% к исходному ($p < 0,001$). У детей из группы контроля среднее Δ ОФВ₁ составило $5,65 \pm 2,65\%$ ($p = 0,28$), Δ ПСВ – $9,68 \pm 2,44\%$ ($p = 0,15$). В основной группе падение индекса RINT_{exp} составило в среднем $0,25 \pm 0,073$ кПа·л⁻¹·с ($p < 0,001$). В группе с положительным исходом пробы по данным спирометрии (30 больных из 36) падение RINT_{exp} имело место во всех случаях и составило в среднем $0,28 \pm 0,030$ кПа·л⁻¹·с ($p < 0,001$). При этом отмечалась высокая корреляционная взаимосвязь между показателями RINT_{exp} и ОФВ₁ ($r = -0,93$; $p < 0,001$) (рис. 1А), а также RINT_{exp} и ПСВ ($r = -0,96$; $p < 0,001$). Δ ОФВ₁ после ингаляции сальбутамола также высоко коррелировали с величиной падения RINT_{exp} ($r = 0,93$; $p < 0,001$) (рис. 1Б). У детей контрольной группы индекс RINT_{exp} уменьшился в среднем на $0,108 \pm 0,053$ кПа·л⁻¹·с ($p = 0,08$). Значимых изменений и корреляционных взаимосвязей со стороны других показателей ФВД и индексов RINT выявлено не было.

Падение индекса RINT_{insp} после ингаляции сальбутамола составило в группе с положительным исходом пробы по данным спирометрии $0,08 \pm 0,008$ кПа·л⁻¹·с, в группе ($n = 36$) – $0,06 \pm 0,005$ кПа·л⁻¹·с ($p = 0,11$). У детей из контрольной группы падение индекса RINT_{insp} после ингаляции сальбутамола составило $0,05 \pm 0,007$ кПа·л⁻¹·с ($p = 0,09$).

Оптимальное значение порога (optimal cut off value) падения сопротивления для диагностики БА с максимальной надежностью оказалось $> 0,2$ кПа·л⁻¹·с. При этом чувствительность и специфичность составили соответственно 83,3% и 100%.

Представленные в таблице 2 результаты демонстрируют, что самым эффективным, в данном случае, обладающем при 100% специфичности наивысшей чувствительностью – 88,89%, является скоростной показатель

спирометрии $\Delta\text{ОФВ}_1$ (рассматривается как «золотой стандарт» диагностики БА). Однако ему незначительно уступает $\Delta\text{RINT}_{\text{exp}}$, который при 100% специфичности обладает чувствительностью, равной 83,3%. Показатель $\Delta\text{ПСВ}$ уступает по специфичности и чувствительности $\Delta\text{ОФВ}_1$ и $\Delta\text{RINT}_{\text{exp}}$. $\Delta\text{ПСВ}$ обладает такой же чувствительностью – 83,3%, как и $\Delta\text{RINT}_{\text{exp}}$, однако при специфичности 91,4%. Полученные данные согласуются с результатами других исследований, выполненных в различных популяциях детей в Италии, Великобритании, Дании, Нидерландах (Song D.J., 2006; Beydon N., 2006; Seddon P., 2007).

Таблица 2

А. Показатели диагностической ценности показателя $\Delta\text{RINT}_{\text{exp}}$ при бронхиальной астме у детей дошкольного возраста

Criterion	Sensitivity	95% CI	Specificity	95% CI	+LR	-LR
$\geq 0,02$	100,00	90,3-100,0	0,00	0,0-10,0	1,00	
$> 0,07$	100,00	90,3-100,0	31,43	16,9-49,3	1,46	0,00
$> 0,08$	91,67	77,5-98,2	40,00	23,9-57,9	1,53	0,21
$> 0,1$	91,67	77,5-98,2	51,43	34,0-68,6	1,89	0,16
$> 0,11$	88,89	73,9-96,9	51,43	34,0-68,6	1,83	0,22
$> 0,12$	83,33	67,2-93,6	54,29	36,6-71,2	1,82	0,31
$> 0,2$ *	83,33	67,2-93,6	100,00	90,0-100,0		0,17
$> 0,34$	0,00	0,0-9,7	100,00	90,0-100,0		1,00

Б. Показатели диагностической ценности показателя $\Delta\text{ОФВ}_1$ при бронхиальной астме у детей дошкольного возраста

Criterion	Sensitivity	95% CI	Specificity	95% CI	+LR	-LR
≥ 1	100,00	90,3-100,0	0,00	0,0-10,0	1,00	
> 5	100,00	90,3-100,0	54,29	36,6-71,2	2,19	0,00
> 6	94,44	81,3-99,3	60,00	42,1-76,1	2,36	0,093
> 8	94,44	81,3-99,3	85,71	69,7-95,2	6,61	0,065
$> 8,9$	88,89	73,9-96,9	85,71	69,7-95,2	6,22	0,13
> 10 *	88,89	73,9-96,9	100,00	90,0-100,0		0,11
$> 18,7$	0,00	0,0-9,7	100,00	90,0-100,0		1,00

В. Показатели диагностической ценности показателя $\Delta\text{ПСВ}$ при бронхиальной астме у детей дошкольного возраста

Criterion	Sensitivity	95% CI	Specificity	95% CI	+LR	-LR
≥ 5	100,00	90,3-100,0	0,00	0,0-10,0	1,00	
> 7	100,00	90,3-100,0	8,57	1,8-23,1	1,09	0,00
> 8	94,44	81,3-99,3	37,14	21,5-55,1	1,50	0,15
> 9	94,44	81,3-99,3	60,00	42,1-76,1	2,36	0,093
$> 9,5$	88,89	73,9-96,9	60,00	42,1-76,1	2,22	0,19
> 10	83,33	67,2-93,6	68,57	50,7-83,1	2,65	0,24
> 12 *	83,33	67,2-93,6	91,43	76,9-98,2	9,72	0,18
$> 14,9$	52,78	35,5-69,6	91,43	76,9-98,2	6,16	0,52
> 15	52,78	35,5-69,6	97,14	85,1-99,9	18,47	0,49
$> 15,4$	44,44	27,9-61,9	97,14	85,1-99,9	15,56	0,57
> 16	44,44	27,9-61,9	100,00	90,0-100,0		0,56
$> 24,7$	0,00	0,0-9,7	100,00	90,0-100		1,00

Примечание: * - порог разделения.

Выводы. Вычисление ΔRINT является специфическим ($\text{Sp}=100\%$), высокочувствительным ($\text{Se}=83,3\%$), точным (91,5%) методом диагностики нарушений дыхательной функции у детей дошкольного возраста с бронхиальной астмой, по своей специфичности и надежности не уступающий стандартной классической спирометрии. Индексы RINT отражают изменения функции дыхания при обструктивных состояниях и позволяют выявить обратимость бронхообструкции, столь же чувствительно, как спирометрия.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Клинические рекомендации для педиатров. Аллергология и иммунология / Под общей редакцией акад. А.А. Баранова и Р.М. Хаитова, 2-е изд., испр. и доп. – М.: Союз педиатров России, 2010. – 246 с.
2. Малюжинская Н.В., Гарина М.В., Шаталин А.В. [и др.]. Метод измерения сопротивления дыхательных путей у детей дошкольного возраста, основанный на технике кратковременного прерывания потока // Вопросы современной педиатрии. – 2010 – Т. 9, № 5. – С. 30-35.
3. Стандартизация легочных функциональных тестов. Доклад рабочей группы «Стандартизация тестов легочной функции». Официальный отчет Европейского респираторного общества. – М.: Пульмонология, 1993. – 96 с.
4. An Official American Thoracic Society / European Respiratory Society Statement: Pulmonary Function Testing in Preschool Children (2007). An Official ATS Workshop Report. – P. 1318-1323. URL: <http://www.thoracic.org/statements/> (дата обращения 02.04.2011).
5. Beydon N. Interrupter resistance: what's feasible? // Paediatr. Respir. Rev. – 2006 – Vol. 7 (1). – P. 5-7.
6. Boccaccino A. [et al.]. Assessment of variable obstruction by forced expiratory volume in 1 second, forced oscillometry, and interrupter technique // Allergy Asthma Proc. – 2007. – Vol. 28 (3). – P. 331-335.
7. Bridge P.D., Ranganathan S., McKenzie S.A. Measurement of airway resistance using the interrupter technique in preschool children in the ambulatory setting // Eur. Respir. J. – 1999. – Vol. 13 (4). P. 792-796.
8. Kivastik J., Talts J., Primhak R.A. Interrupter technique and pressure oscillation analysis during bronchoconstriction in children // Clin. Physiol. Funct. Imaging – 2009. – Vol. 29 (1). – P. 45–52.
9. McKenzie S.A., Bridge P.D., Pao C.S. Lung function tests for pre-school children // Paediatr. Respir. Rev. – 2001. – Vol. 2 (1). – P. 37-45.
10. Peter J. F. [et al.]. Interrupter Resistance in Preschool Children - Measurement Characteristics and Reference Values // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2001. Vol. 163. – P. 1350-1355.
11. Song D.J., Woo C.H., Kang H. [et al.]. Applicability of interrupter resistance measurements for evaluation of exercise-induced bronchoconstriction in children // Pediatr. Pulmonol. – 2006. – Vol. 41 (3). – P. 228-233.

Малюжинская Наталья Владимировна, кандидат медицинских наук, доцент, заведующая курсом клинической аллергологии ФУВ кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии с курсом клинической фармакологии ФУВ и курсом клинической аллергологии ФУВ ГОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 400131, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, 1, тел. (8442) 47-96-55, e-mail: maluzginskaia@yandex.ru

Разваляева Анжелика Викторовна, доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии с курсом клинической фармакологии ФУВ и курсом клинической аллергологии ФУВ ГОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 400131, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, 1, тел. (8442) 47-96-55

Гарина Мария Викторовна, аспирант кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии с курсом клинической фармакологии ФУВ и курсом клинической аллергологии ФУВ ГОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 400131, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, 1, тел. (8442) 47-96-44

Шаталин Андрей Викторович, аспирант кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии с курсом клинической фармакологии ФУВ и курсом клинической аллергологии ФУВ ГОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 400131, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, 1, тел. (8442) 47-96-44

Горбунов Виталий Александрович, ассистент кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии с курсом клинической фармакологии ФУВ и курсом клинической аллергологии ФУВ ГОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 400131, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, 1.