

ОБЪЕКТИВИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ УРОВНЯ КОНТРОЛЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ С ПРИМЕНЕНИЕМ pH-МЕТРИИ КОНДЕНСАТА ВЫДЫХАЕМОГО ВОЗДУХА

УДК 616.248—053.3—07

Поступила 29.03.2010 г.



Т.И. Елисеева, к.м.н., доцент кафедры детских болезней¹;
Ю.С. Кульгина, студентка фармацевтического факультета²;
А.В. Прахов, д.м.н., профессор, зав. кафедрой детских болезней¹;
Т.М. Коньшкіна, к.м.н., доцент кафедры общей и клинической фармакологии²

¹ Институт ФСБ России, Н. Новгород;

² Нижегородская государственная медицинская академия, Н. Новгород

Цель исследования — установить закономерности изменения pH конденсата выдыхаемого воздуха (КВВ) у детей с разным уровнем контроля бронхиальной астмы, оцененного с использованием дневной и недельной шкал ACQ (Asthma Control Questionnaire).

Материалы и методы. Проанализированы значения pH КВВ (без деаэрации и после деаэрации аргонем) у 55 детей с разным уровнем контроля бронхиальной астмы, у части из них в динамике заболевания.

Результаты. При исследовании pH КВВ без деаэрации аргонем не выявлено различий значений pH у пациентов с разным уровнем контроля бронхиальной астмы ($p=0,76$ — при оценке уровня контроля по дневной шкале ACQ и $p=0,48$ — при оценке по недельной шкале ACQ). При исследовании pH КВВ после деаэрации аргонем установлено прогрессивное понижение значений по мере ухудшения уровня контроля бронхиальной астмы, оцененного по дневной шкале ACQ ($p=0,0001$).

Ключевые слова: конденсат выдыхаемого воздуха, pH, контроль бронхиальной астмы, тест ACQ.

English

Objective view of a bronchial asthma control level diagnosis in children with a use of the exhaling air condensate pH-metry

T.I. Eliseeva, c.m.s., assistant professor of the infantile disease chair¹;
Yu.S. Kulgina, student of a pharmaceutical faculty²;
A.V. Prakhov, M.D., professor, head of the infantile disease chair¹;
T.M. Konyshkina, c.m.s., assistant professor of a general and clinical pharmacology chair²

¹ Institute of the FSS of Russia, N. Novgorod;

² Nizhny Novgorod state medical academy, N. Novgorod

Aim of investigation is establishment of the exhaling air condensate (EAC) pH alteration regularity in children with different level of a bronchial asthma control, assessed with a use of the ACQ day and week scales (Asthma Control Questionnaire).

Materials and methods. The exhaling air condensate pH meanings (without deaeration and after the argonome deaeration) are analyzed in 55 children with different level of a bronchial asthma control, in a disease dynamics in part of them.

Results. The pH meaning differences in patients with different level of a bronchial asthma control are not revealed at investigation of the EAC pH without the argonome deaeration ($p=0.76$ — at assessment of a control level according to the ACQ day scale and $p=0.48$ — at assessment according to week ACQ scale). A progradient decrease of meanings with aggravation of a bronchial asthma control level, assessed according to the ACQ day scale ($p=0.0001$), is established at investigation of the EAC pH after the argonome deaeration.

Key words: condensate of exhaling air, pH, control of a bronchial asthma, ACQ test.

Для контактов: Елисеева Татьяна Ивановна, тел. моб. +7 920-291-15-87; e-mail: ignatov@ichem.unn.ru.

Согласно современным согласительным документам [1, 2], целью лечения бронхиальной астмы (БА) является контроль заболевания, достигаемый преимущественно посредством проведения базисной противовоспалительной терапии. В связи с этим большое внимание уделяется поиску критериев контроля астмы, большинство из которых в настоящее время основаны на субъективных данных или на оценке параметров функций внешнего дыхания, в частности с помощью пикфлоуметрии. Согласно современным концепциям патогенеза заболевания, весомый вклад в развитие астмы вносит аллергическое воспаление дыхательных путей [3—5]. С этой точки зрения мониторинг течения и терапии БА должно базироваться на диагностике изменения параметров воспаления в шоковом органе. К числу неинвазивных и органоспецифических методов диагностики воспаления при БА относятся методы детекции компонентов воспаления в конденсате выдыхаемого воздуха (КВВ) [6]. Потенциальным маркером воспаления дыхательных путей при БА может являться водородный показатель (рН) КВВ, так как многие авторы отмечают усиление кислотности (снижение рН) КВВ у пациентов с БА по сравнению со здоровыми людьми [7, 8]. Измерение рН КВВ является простым, неинвазивным, недорогим и легко воспроизводимым методом, поэтому растет число исследований, посвященных его применению для мониторинга БА [9—11]. Показано, что минимальные значения рН КВВ отмечаются у пациентов с астмой в период обострения заболевания, восстанавливаясь на фоне терапии глюкокортикостероидами до уровня здоровых лиц [12]. Однако представленные в литературе данные не лишены противоречий. В частности, N.C. Nicolaou с соавт. получили весьма широкое ранжирование рН КВВ — от 4,40 до 8,29 и не установили различий значений у пациентов с астмой и без БА ($p=0,35$). В данном исследовании не до конца выяснена диагностическая ценность определения данного параметра для мониторинга уровня контроля астмы [13, 14], поскольку отсутствуют данные о связи измерения рН КВВ со стандартными методиками такого мониторинга, в частности тестами ACQ (Asthma Control Questionnaire). Неизученной остается и возможность применения данного метода у пациентов детского возраста.

Цель исследования — установить закономерности изменения рН конденсата выдыхаемого воздуха у детей с разным уровнем контроля бронхиальной астмы, оцененного с использованием дневной и недельной шкал ACQ.

Материалы и методы. Исследование выполнено на базе аллергологического отделения Детской городской клинической больницы №1 Н. Новгорода. Обследовано 55 детей с БА (мальчиков — 37, девочек — 18) в возрасте от 6 до 17 лет (средний возраст — $11,13 \pm 3,96$ года), находившихся на стационарном лечении в связи с обострением заболевания, недостаточным уровнем контроля его в амбулаторных условиях, а также в связи с проведением аллергенспецифической иммунотерапии. Часть детей обследована в динамике с интервалом 10 дней.

По степени тяжести БА больные распределились следующим образом:

легкая интермиттирующая — 11 человек;
легкая персистирующая — 26;
средней степени тяжести — 13;
тяжелая — 5.

Верификация диагноза проводилась с учетом рекомендаций Национальной программы «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» [1]. Критерием исключения было наличие у детей очагов бактериальной инфекции верхних дыхательных путей.

Среди пациентов в момент обследования 5 детей не получали базисной терапии, 15 получали базисную противовоспалительную терапию нестероидными препаратами (сингуляр, кромоны), 13 — ингаляционные глюкокортикостероиды (в качестве базисной терапии или в связи с обострением заболевания), 12 — в качестве базисной терапии — комбинированные препараты (серетид, симбикорт).

Всем детям было проведено стандартное общеклиническое, функциональное и аллергологическое обследование, а также оценен уровень контроля БА по тесту ACQ (укороченная версия) и измерен уровень рН конденсата выдыхаемого воздуха [15]. ACQ-тест выполнялся по двум вариантам опросника, первый из которых позволял оценить субъективное восприятие симптомов астмы в течение предшествующей недели, второй — в течение предшествующих суток. При значении теста $<0,7$ астма рассматривалась как хорошо контролируемая (2-я группа), при значении $>1,5$ — как неконтролируемая (4-я группа), при значениях от 0,7 до 1,5 — как недостаточно контролируемая (3-я группа) [16]. В отдельную группу были выделены дети, не имевшие на момент осмотра никаких жалоб (0,0 баллов по шкале ACQ) — 1-я группа.

Сбор конденсата проводили в утренние часы с использованием прибора R-tube (ф. Respiratory Research, USA). Определение рН в КВВ выполняли в двух вариантах: сразу после сбора КВВ без применения деаэрации и после деаэрации аргонем (барботирование в течение 10 мин при скорости потока 250 мл/мин) с использованием рН-метра РН-410 (Россия). Деаэрация аргонем приводит к вытеснению из КВВ углекислого газа, вследствие чего значения рН достоверно повышаются (t парн.=16,12; $p=0,0001$). Степень насыщения конденсата углекислым газом частично определяется дыхательным маневром: при гипервентиляции, например, насыщение КВВ углекислотой снижается, в связи с чем дыхательный маневр, очевидно, может оказывать влияние и на значения рН. Деаэрация аргонем данные методические недостатки компенсирует. Уровень рН деаэрированного конденсата определяется преимущественно «метаболическими факторами», в частности содержанием метаболитов азота, пиритионовой и уксусной кислот, ионов аммония [17].

Статистический анализ выполнен с использованием пакета программ Statgraphics.

Результаты и обсуждение. Полученные данные исследования рН КВВ у детей с БА сгруппированы с учетом определения уровня контроля заболевания по тесту

Таблица 1

Значения рН КВВ у пациентов с разным уровнем контроля БА (дневная шкала АСQ)

	Контроль полный		Контроль неполный	Отсутствие контроля
	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа
Значения АСQ	0,0	от 0,0 до 0,75	от 0,75 до 1,5	Более 1,5
Количество исследований	19	35	6	5
Без барботирования аргоном				
рН КВВ (M±m)	5,80±0,56	5,70±0,62	5,67±0,89	5,48±0,43
Минимум — максимум	4,50—6,60	4,45—7,30	4,46—6,65	5,07—5,94
95% доверительный интервал	5,60—6,00	5,55—5,85	5,30—6,01	5,09—5,87
Статистика	F=0,39; p=0,76			
После барботирования аргоном				
рН КВВ (M±m)	7,14±0,46	6,86±0,46	6,59±0,37	5,94±0,40
Минимум — максимум	6,38—7,87	6,12—7,89	5,95—6,97	5,38—6,37
95% доверительный интервал	6,99—7,29	6,75—6,98	6,32—6,87	5,64—6,24
Статистика	F=8,57; p=0,0001			

Таблица 2

Статистическая значимость значений рН КВВ у пациентов с разным уровнем контроля по дневной шкале АСQ

Группы	Коэффициент межгруппового различия и предел (в скобках) по Multiple Range Test*	Достоверность различий между группами
1—2	0,2785 (0,2703)	+
1—3	0,5472 (0,4441)	+
1—4	1,2005 (0,4767)	+
2—3	0,2686 (0,4191)	—
2—4	0,9220 (0,4534)	+
3—4	0,6533 (0,5743)	+

* — различия достоверны, если коэффициент межгруппового различия больше предела.

ту АСQ с использованием дневной и недельной шкал (табл. 1—3).

При исследовании рН КВВ непосредственно после сбора конденсата без деаэрации аргоном у пациентов с БА, сгруппированных по уровню контроля заболевания, определенному с использованием дневной шкалы АСQ, не выявлено различий между группами пациентов с разным уровнем контроля БА (p=0,76). В то же время при измерении рН КВВ после деаэрации аргоном средние значения рН прогрессивно уменьшаются по мере снижения уровня контроля (p=0,0001). Наибольшие значения рН КВВ отмечены в группе детей с абсолютным контролем БА (полное отсутствие жалоб) — 1-я группа, минимальные значения — у пациентов с отсутствием контроля заболевания — 4-я группа (см. табл. 1).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что при определении рН КВВ у больных БА с потенциальной целью использовать данный параметр для монитори-

рования течения данного заболевания целесообразно применение барботирования КВВ аргоном для дегазации конденсата и вытеснения из него углекислого газа. Очевидно, что уровень углекислого газа в конденсате во многом должен зависеть от особенностей сбора конденсата: при гипервентиляции уровень CO₂ должен снижаться, при гиповентиляции (дыхании с задержкой) — возрастать. В свою очередь особенности внешнего дыхания (гипервентиляционный его вариант или гиповентиляционный) могут не только зависеть от объективного состояния пациента с астмой, но и регулироваться ребенком произвольно в период сбора конденсата.

Средние значения рН КВВ у пациентов с астмой, сгруппированных по уровню контроля заболевания, определенному с использованием недельной шкалы АСQ (см. табл. 3), свидетельствуют, что различия в уровне рН КВВ в этом случае отсутствуют вне зависимости от метода определения рН (без барботирования аргоном и после барботирования аргоном). Вероятнее всего, это связано с тем, что динамика рН КВВ является быстрой, в связи с чем уровень рН в большей степени характеризует сиюминутное (суточное) состояние пациента и не является маркером предшествующего состояния дыхательных путей. Подобные закономерности согласуются с результатами исследования J.F. Hunt с соавт., которые установили, что для пациентов с обострением БА характерна быстрая динамика изменения рН КВВ под влиянием противовоспалительной терапии (24—48 ч) [12].

Полученные данные позволяют сделать вывод, что применение исследования рН КВВ у пациентов с БА для мониторинга течения астмы является целесообразным. При этом должно быть предусмотрено обязательное барботирование конденсата аргоном с целью дегазации КВВ и исключения искажений рН конденсата, обусловленных содержанием в нем углекислого газа. Важно учитывать, что определение рН КВВ

Таблица 3

Значения рН КВВ у пациентов с разным уровнем контроля БА (недельная шкала АСQ)

	Контроль полный		Контроль неполный	Отсутствие контроля
	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа
Значения АСQ	0,0	От 0,0 до 0,75	От 0,75 до 1,5	Более 1,5
Количество исследований	8	26	19	12
Без барботирования аргоном				
рН КВВ (M±m)	5,49±0,42	5,68±0,68	5,71±0,59	5,91±0,49
Минимум — максимум	4,50—6,22	4,45—7,30	4,46—6,61	5,04—6,65
Статистика	F=0,83; p=0,48			
После барботирования аргоном				
рН КВВ (M±m)	6,94±0,42	6,89±0,50	6,75±0,65	6,85±0,63
Минимум — максимум	6,38—7,63	5,95—7,87	5,38—7,89	5,67—7,73
Статистика	F=0,28; p=0,84			

пригодно лишь для оценки текущего состояния дыхательных путей в силу высокой лабильности данного параметра, в том числе под влиянием терапии. Следует также учитывать, что изменение рН КВВ не является сугубо специфичным для бронхиальной астмы и может зависеть от ряда других факторов, в частности от предшествующей физической нагрузки [17].

Заключение. Измерение рН деаэрированного конденсата выдыхаемого воздуха в силу своей неинвазивности, малой стоимости и экспрессности является ценным и информативным методом определения текущего состояния респираторного тракта при бронхиальной астме и может быть рекомендовано для внедрения в клиническую практику в качестве средства объективизации результатов мониторинга уровня контроля БА, получаемых стандартными методами.

Литература

1. Национальная программа. Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика. М: Русский врач; 2008; 107 с.
2. GINA. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (пересмотр 2007 г.). М: Атмосфера; 2008; 108 с.
3. Tulic M.K., Christodoulou P., Hamid Q. Small airway inflammation in asthma. *Respiratory Research* 2001; 2: 333—339.
4. Carpagnano G.E., Barnes P.J., Francis J., Wilson N., Bush A., Kharitonov S.A. Breath condensate pH in children with cystic fibrosis and asthma: a new noninvasive marker of airway inflammation? *Chest* 2004; 125(6): 2005—2010.
5. Jeffery P.K., Haahnela T. Allergic rhinitis and asthma: inflammation in a one-airway condition. *BMC Pulmonary Medicine* 2006; 6(Suppl. 1): 1—12.
6. Kharitonov S.A., Barnes P.J. Exhaled markers of inflammation. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001; 1(3): 217—224.
7. Kostikas K., Papatheodorou G., Ganas K., Psathakis K., Panagou P., Loukides S. pH in expired breath condensate of patients with inflammatory airway diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165(10): 1364—1370.
8. Анаев Э.Х. Исследование рН конденсата выдыхаемого воздуха при воспалительных заболеваниях легких. *Пульмонология* 2005, 5: 75—79.
9. Basek P. Prediction of asthma exacerbation: does breath acidity perform better than FeNO? *Respiration* 2010; 79(1): 187—188.
10. Brunetti L., Francavilla R., Tesse R. et al. Exhaled breath condensate pH measurement in children with asthma, allergic rhinitis and atopic dermatitis. *Pediatric allergy and immunology* 2006; 17(6): 422—427.
11. Montuschi P. Indirect monitoring of lung inflammation. *Nature Reviews Drug Discovery* 2002; 1: 238—242.
12. Hunt J.F., Fang K., Malik R., Snyder A., Malhotra N., Platts-Mills T.A., Gaston B. Endogenous airway acidification. Implications for asthma pathophysiology. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161(3 Pt 1): 694—699.
13. Nicolaou N.C., Lowe L.A., Murray C.S., Woodcock A., Simpson A., Custovic A. Exhaled breath condensate pH and childhood asthma: unselected birth cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174(3): 254—259.
14. Effros R.M., Casaburi R., Shaker M., Biller J., Dunning M. Utility of exhaled breath condensate in chronic obstructive pulmonary disease: a critical review. *Curr Opin Pulm Med* 2005; 11: 135—139.
15. Juniper E.F., Svensson K., Mörk A.-C., Ståhl E. Measurement properties and interpretation of three shortened versions of the asthma control questionnaire. *Respiratory Medicine* 2005; 99(5): 553—558.
16. Juniper E.F., Bousquet J., Abetz L., Bateman E.D. Identifying «well-controlled» and «not well controlled» asthma using the asthma control questionnaire. *Respiratory Medicine* 2006; 100: 616—621.
17. Greenwald R., Ferdinands J.M., Teague W.G. Ionic determinants of exhaled breath condensate pH before and after exercise in adolescent athletes. *Pediatric Pulmonology* 2009; 44(8): 768—777.