

АССОЦИАЦИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ (СПИРОГРАФИЧЕСКИХ И ПИКФЛОУМЕТРИЧЕСКИХ) ХАРАКТЕРИСТИК И КЛИНИЧЕСКИХ ОЦЕНОК КОНТРОЛЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

УДК 616.248-085.234.015.3-053.2/.7
Поступила 16.04.2012 г.



Т.И. Елисеева, к.м.н., доцент кафедры детских болезней¹;
Н.А. Геппе, д.м.н., профессор, зав. кафедрой детских болезней²;
И.И. Балаболкин, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАМН,
главный научный сотрудник отделения пульмонологии и аллергологии³

¹Институт федеральной службы безопасности Российской Федерации, Н. Новгород, 603163, Казанское шоссе, 2;

²Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, 119991,
ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

³Научный центр здоровья детей РАМН, Москва, 119991, Ломоносовский проспект, 2

Цель исследования — оценить взаимосвязь показателей оценки уровня контроля бронхиальной астмы по тесту Asthma Control Questionnaire (ACQ) с показателями пиковой объемной скорости выдоха (ПСВ) и объема форсированного выдоха за 1 с (ОФВ1), измеренными одновременно с проведением опроса.

Материалы и методы. Обследовано 127 детей и подростков в возрасте от 5 до 17 лет с atopической бронхиальной астмой, имеющих различный уровень контроля заболевания. Помимо стандартного клинического (включая антропометрию), функционального, иммунологического, аллергологического обследования всем детям проведено анкетирование по тесту ACQ, измерение ПСВ методом пикфлоуметрии, определение основных спирографических показателей.

Результаты. Выявлены корреляционные связи между значениями теста ACQ в баллах, с одной стороны, и показателями ПСВ и ОФВ1 (в процентах от должностяующих значений), измеренными в дневные часы, с другой стороны. Коэффициент корреляции между ACQ и ОФВ1 составил $-0,65$ при $p=0,00001$, что выше, чем между ACQ и ПСВ ($r=-0,39$; $p=0,00001$). Для оценки потенциального вклада данных функциональных параметров в диагностику контроля заболевания выполнен дискриминантный анализ. Доля верно классифицированных случаев с опорой на функциональные параметры составила 53% для ПСВ и 66% для ОФВ1, т.е. классифицирование уровня контроля бронхиальной астмы с привлечением мониторинга ОФВ1 имеет преимущества по сравнению с определением ПСВ.

Ключевые слова: бронхиальная астма; методы контроля бронхиальной астмы; опросник Asthma Control Questionnaire; спирографические характеристики; пикфлоуметрические характеристики.

English

The Association of Functional (Spirographic and Peak Flow Metric) Characteristics and Clinical Evaluations of Bronchial Asthma Control in Children and Teenagers

T.I. Eliseeva, PhD, Associate Professor, the Department of Children Diseases¹;
N.A. Geppe, D.Med.Sc., Professor, Head of the Department of Children Diseases²;
I.I. Balabolkin, D.Med.Sc., Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Medical Science,
Chief Research Worker of the Department of Pulmonology and Allergology³

¹Institute of Federal Security Service of Russian Federation, Kazanskoe shosse, 2, Nizhny Novgorod,
Russian Federation, 603163;

²First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, Trubetskaya St., 8, bld. 2, Moscow,
Russian Federation, 119991;

³Scientific Children Health Centre of Russian Academy of Medical Science, Lomonosovsky Avenue, 2, Moscow,
Russian Federation, 119991

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

The aim of the investigation is to estimate the association of bronchial asthma control level indices according to Asthma Control Questionnaire (ACQ) with indices of peak expiratory flow (PEF) and forced expiratory volume 1-second (FEV1) measured simultaneously with the interviewing.

Materials and Methods. There were examined 127 children and teenagers aged 5–17 years with atopic asthma of various levels of asthma control. Apart from standard clinical (including anthropometry), functional, immunologic, allergological examinations, all children underwent questionnaire survey according to ACQ, PEF measurement using peak-flowmetry, and the measurement of basic spirometric indices.

Results. There was revealed the correlation relationship between ACQ test indices (in points), for one part, and PEF and FEV1 (in percentage of adequate values) measured in the daytime, for the other part. The correlation coefficient between ACQ and FEV1 was -0.65 , $p=0.00001$, that is higher than the coefficient between ACQ and PEF ($r=-0.39$; $p=0.00001$). To estimate the potential contribution of data of functional parameters in the diagnostics of asthma control there was performed discriminative analysis. A part of correctly classified cases relying on functional parameters was 53% for PEF and 66% for FEV1, i.e. the classification of bronchial asthma control level with the assistance of FEV1 monitoring has advantages as compared to PEF measurements.

Key words: bronchial asthma; bronchial asthma control methods; Asthma Control Questionnaire; spirometric characteristics; Peak Flow metric characteristics.

Распространенность бронхиальной астмы (БА) достигает 5–10% детской популяции. Патогенетические механизмы ее формирования в детском возрасте ассоциированы преимущественно с атопией и IgE-зависимым хроническим аллергическим воспалением в дыхательных путях [1]. Воспаление при БА имеет персистирующий характер и определяет выраженность клинических проявлений заболевания [2]. Целью терапии БА современные согласительные документы постулируют достижение контроля над течением астмы, реализуемое в ходе базисной противовоспалительной терапии [1, 3]. Внедрение данной концепции в клиническую практику наряду с развитием фармакологии позволило добиться серьезных успехов в лечении БА. Однако эпидемиологические исследования свидетельствуют, что доля пациентов с контролируемым течением астмы в условиях реальной клинической практики не приближается даже к 50% [4], поэтому наряду с совершенствованием подходов к фармакотерапии заболевания большое внимание уделяется разработке методов оптимальной диагностики уровня контроля БА, в том числе у детей и подростков [5].

Основными методами диагностики и мониторинга уровня контроля при БА в настоящее время признаются [1, 3]:

клиническая оценка течения БА в соответствии с критериями, приводимыми в согласительных документах;

использование опросников (ACT, ACQ, NAEP и др.);

исследование функциональных параметров (результаты измерения и мониторинга пикфлоуметрии, спирографии, в том числе с применением провокационных тестов);

определение биомаркеров воспаления в системных и органоспецифических субстратах.

Информативность данных методов при оценке контроля течения БА по-разному оценивается специалистами, некоторые исследователи не находят значимых корреляционных связей между отдельными методами диагностики уровня контроля астмы, что свидетельствует о сохранении противоречий и нерешенности проблемы в целом [6–8]. Имеющиеся разночтения в трактовке результатов клинических и функциональных

методов контроля обуславливают проведение дальнейших исследований по сопоставлению информативности разных методов.

Цель исследования — оценить взаимосвязь показателей оценки уровня контроля бронхиальной астмы по тесту Asthma Control Questionnaire (ACQ) с показателями пиковой объемной скорости выдоха и объема форсированного выдоха за 1 с, измеренными одновременно с проведением опроса.

Материалы и методы. Исследование выполнено на базе ДГКБ №1 Н. Новгорода. Обследовано 127 детей в возрасте от 5 до 17 лет с преимущественно атопической БА, имеющих различный уровень контроля заболевания. Помимо стандартного клинического (включая антропометрию), функционального, иммунологического, аллергологического обследований всем детям проведено анкетирование по тесту ACQ, измерение пиковой скорости выдоха (ПСВ) методом пикфлоуметрии, определение основных спирографических показателей — объема форсированного выдоха за 1 с (ОФВ1), форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), индекса Тиффно; у части детей — в динамике заболевания. Всего выполнено 242 исследования по одновременной оценке теста ACQ, показателей пикфлоуметрии и основных спирографических параметров. Исследования проводили в дневные (!) часы, спустя 4–5 ч после приема системных и ингаляционных медикаментозных средств. Ритм и количество ингаляций, назначенных лечащим врачом, не менялись.

Для клинической оценки уровня контроля БА использована укороченная версия опросника Asthma Control Questionnaire (ACQ, Russian version), разработанного E. Juniper и соавт. [9]. Преимуществом данного теста является возможность динамичного мониторинга симптомов заболевания, так как оценка их проводится с интервалом 1 нед. Существует также дополнительная версия опросника — «ACQ–дневник», позволяющая осуществлять ежедневное мониторинг симптомов астмы. В соответствии с рекомендациями по оценке теста при полученных результатах ниже 0,75 баллов БА рассматривали как контролируруемую (1-я группа); от 0,75 до 1,5 — как частично-контролируемую (2-я группа); при значениях теста более 1,5 констатировали отсутствие контроля заболевания (3-я группа) [10].

ПСВ определяли методом пикфлоуметрии с использованием пикфлоуметров одного производителя (Vitalograph, Ирландия), калибровка — в соответствии с EN ISO 23747:2007. Это исключало искажение результатов вследствие потенциальной возможности несовпадения калибровок при использовании пикфлоуметров различных производителей. Далее вычисляли процентное отношение измеренных величин ПСВ к должествующим значениям данного параметра (www.Peakflow.com).

Определение основных спирографических показателей — ОФВ1, ФЖЕЛ, индекса Тиффно — выполняли с использованием портативного спирометра — Ventilograph (Vitalograph, Ирландия).

Измерение функциональных параметров проводили в момент обследования с кратностью 3–5 раз, далее учитывали усредненные показатели ПСВ и ОФВ1.

Статистическая обработка результатов выполнена с использованием пакета программ Statgraphics plus в соответствии с рекомендациями [11, 12]. Данные представлены в виде $M \pm m$, где M — среднее, m — среднеквадратичное отклонение. Различия параметров между группами оценивали с помощью дисперсионного анализа ANOVA по ранговому тесту Дункана (Multiple Range Test). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Средние значения теста АСQ в 1-й группе (86 пациентов, 142 исследования) составили $0,20 \pm 0,24$ балла (контролируемое течение заболевания), во 2-й группе с частично-контролируемой астмой (45 пациентов, 50 исследований) — $1,07 \pm 0,24$ балла и в 3-й группе с неконтролируемым течением БА (38 пациентов, 49 исследований) — $2,48 \pm 0,72$ балла.

Корреляционные связи «АСQ — объем форсированного выдоха за 1 секунду». Полученные данные (табл. 1) свидетельствуют о наличии высокодостоверных корреляционных связей между оценкой АСQ в баллах и величиной ОФВ1 ($R = -0,65$ при $p = 0,00001$).

С учетом выявленной корреляционной зависимости между «одномоментной» оценкой уровня контроля с использованием теста АСQ и величины ОФВ1 выполнен расчет 95% доверительных интервалов (95% ДИ) величин ОФВ1 для групп с различным уровнем контроля БА, оцененного с применением теста АСQ (табл. 2). Полученные данные свидетельствуют, что по мере снижения уровня контроля у пациентов с БА наблюдается ожидаемое уменьшение средних показателей ОФВ1. Выявлены статистически значимые различия значений данного параметра у пациентов с контролируемой, частично-контролируемой и неконтролируемой астмой (табл. 3).

Таблица 1

Корреляционные уравнения между величиной АСQ в баллах и параметрами ОФВ1 и ПСВ (221 исследование)

Параметры	Уравнение	R	p
Для ОФВ1	$АСQ = 4,33 - 0,04 \cdot ОФВ1$	-0,65	0,00001
Для ПСВ	$АСQ = 2,70 - 2,07 \cdot ПСВ$	-0,39	0,00001

Таблица 2

Показатели ОФВ1 (процент от должествующих значений) у детей с различным уровнем контроля астмы, оцененного по тесту АСQ

Показатели	Группы (по АСQ)		
	1-я	2-я	3-я
Среднее	94,3	81,3	72,4
Стандартное отклонение	11,8	8,9	14,2
Минимум–максимум	76,5–132,0	63,3–101,0	42,5–95,5
95% ДИ	92,5–96,2	77,9–84,6	69,0–75,4
Статистика	F=36,72; p=0,00001		

Таблица 3

Статистическая значимость различий значений ОФВ1 в группах с различным уровнем контроля астмы, оцененного по шкале АСQ

Группы	Кoeffициент межгруппового различия и предел (в скобках) по Multiple Range Test
1–2	13,07 (5,39)*
1–3	21,93 (5,39)*
2–3	8,86 (6,63)*

* — различия статистически значимы.

Показатели ОФВ1 среди детей с контролируемой БА, значения АСQ которых менее 0,75, составили в среднем $94,3 \pm 11,8\%$. Это статистически значимо выше, чем у пациентов с частично-контролируемым и неконтролируемым течением заболевания. Уровень ОФВ1 у пациентов с частично-контролируемой астмой был выше, чем у пациентов с неконтролируемым течением заболевания, но ниже, чем у детей с контролируемой астмой, и составил в среднем $81,3 \pm 8,9\%$.

Наиболее низкие показатели ОФВ1 отмечены у пациентов с отсутствием контроля заболевания — $72,4 \pm 14,2\%$. Однако и в этой группе были дети, ОФВ1 которых превышал 90% от должествующей нормы. Как правило, данные пациенты получали адекватную терапию по поводу обострения БА с заметным положительным эффектом и ко дню осмотра у них отмечалось улучшение самочувствия. В итоге оценка по шкале «АСQ–дневник» у них была более благоприятной, чем по шкале «АСQ–неделя», что и сопровождалось улучшением функциональных параметров.

Корреляционные связи «АСQ — пиковая скорость выдоха». Исследование корреляционных взаимосвязей оценки уровня контроля с использованием теста АСQ и показателей пикфлоуметрии, рассчитанных по отношению к параметрам популяционной нормы (табл. 4), установило: $R = -0,39$ при $p = 0,00001$, что значительно слабее, чем связь между АСQ и показателями ОФВ1.

Результаты расчета средних величин и 95% ДИ значений ПСВ (отношение к должествующим величинам) у пациентов с астмой, имеющих различный уровень контроля, оцененного по шкале АСQ (табл. 5), свидетельствуют, что в условиях современной терапии дневные уровни ПСВ у пациентов с БА, имеющих контролируемое течение заболевания при оценке по шкале

Таблица 4

ПСВ (в процентах от должствующих значений ПСВ) у детей с различным уровнем контроля астмы при оценке по шкале АСQ

Показатели	Группы (по АСQ)		
	1-я	2-я	3-я
Среднее	96,3	84,9	78,9
Стандартное отклонение	17,9	15,2	17,7
Минимум–максимум	65,0–132,7	56,4–122,2	35,5–116,5
95% ДИ	93,8–99,0	80,0–90,0	74,0–84,0
Статистика	F=12,69; p=0,00001		

Таблица 5

Статистическая значимость различий значений ПСВ (процент от должствующих значений) в группах с различным уровнем контроля, оцененного по шкале АСQ

Группы	Кoeffициент межгруппового различия и предел (в скобках) по Multiple Range Test
1–2	11,5 (7,4)*
1–3	17,5 (0,08)*
2–3	6,0 (9,1)

* — различия статистически значимы.

Таблица 6

Результаты дискриминантного анализа — классифицирование уровня контроля астмы в соответствии с результатами АСQ-теста и по данным функциональных исследований

Параметр	Число верно классифицированных случаев, %	p
ПСВ	53,43	0,00001
ОФВ1	65,84	0,00001

АСQ, в целом близки значениям популяционной нормы. По мере ухудшения характеристик контроля наблюдается вполне закономерное снижение данных показателей. Однако следует обратить внимание на тот факт, что в условиях современной клинической практики показатели ПСВ у пациентов с астмой по отношению к нормативным данным при наличии контролируемой и частично-контролируемой астмы в дневные часы остаются достаточно высокими и составляют соответственно $96,3 \pm 11,8$ и $81,3 \pm 8,9\%$ от среднепопуляционных параметров. И лишь у пациентов с отсутствием контроля заболевания, диагностированного по шкале АСQ, значения ПСВ по отношению к норме в среднем ниже 80% и составляют $72,4 \pm 14,2\%$; 95% ДИ в данной группе составил 74,0–84,0%.

С учетом того факта, что для ОФВ1 и ПСВ выявлены значимые корреляционные взаимосвязи со значениями теста АСQ и, следовательно, с уровнем контроля БА, оцененным по этой шкале, был выполнен дискриминантный анализ для оценки потенциального вклада данных функциональных параметров в диагностику контроля заболевания (табл. 6). Доля верно

классифицированных случаев с опорой на функциональные параметры составила 53% для ПСВ и 66% для ОФВ1. Таким образом, в целом классифицирование уровня контроля БА с привлечением мониторинга ОФВ1 имеет преимущества по сравнению с определением ПСВ.

Заключение. При исследовании уровня контроля бронхиальной астмы у детей и подростков выявлены корреляционные связи между значениями теста АСQ в баллах, с одной стороны, и показателями ПСВ и ОФВ1 (в процентах от должствующих значений), измеренными в дневные часы, с другой стороны. Коэффициент корреляции между АСQ и ОФВ1 составил $-0,65$ при $p=0,00001$, что выше, чем между АСQ и ПСВ ($r=-0,39$; $p=0,00001$). Установленные уровни корреляции между клинической оценкой симптомов и функциональными параметрами не противоречат ни клинической, ни патогенетической концепции заболевания, так как симптомы бронхиальной астмы не обусловлены только лишь изменением проходимости дыхательных путей, а имеют более сложный генез.

Результаты дискриминантного анализа продемонстрировали, что в целом классифицирование уровня контроля бронхиальной астмы у детей с привлечением мониторинга ОФВ1 имеет преимущества по сравнению с определением ПСВ. Несмотря на то, что исследуемые функциональные параметры, измеренные в дневные часы, не могут быть рассмотрены в качестве исчерпывающей характеристики при определении уровня контроля бронхиальной астмы, они, несомненно, могут и должны быть учтены при объективном мониторинге состояния пациентов с данным заболеванием.

Авторы выражают признательность ООО «Берингер-Ингельхайм» за предоставление портативного оборудования для мониторинга функциональных параметров внешнего дыхания.

Литература

1. Национальная программа: Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика. М: Русский врач; 2008; 107 с.
2. Tillie-Leblond I., Montani D., Crestani B., de Blic J., et al. Relation between inflammation and symptoms in asthma. *Allergy* 2009; 64(3): 354–367.
3. GINA (Global strategy for asthma management and prevention). Updated 2011. http://www.ginasthma.org/uploads/users/files/GINA_Report_2011.pdf.
4. Chapman K.R., Boulet L.P., Rea R.M., Franssen E. Suboptimal asthma control: prevalence, detection and consequences in general practice. *Eur Respir J* 2008; 31: 320–325.
5. Oppenheimer J.J., Li J. Attaining asthma control: measures of asthma control. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006; 6(2): 119–123.
6. Shingo S., Zhang J., Reiss T.F. Correlation of airway obstruction and patient-reported endpoints in clinical studies. *Eur Respir J* 2001; 17(2): 220–224.
7. Sharek P.J., Mayer M.L., Loewy L., Robinson T.N., Shames R.S., Umetsu D.T., Bergman D.A. Agreement among measures of asthma status: a prospective study of low-income children with moderate to severe asthma. *Pediatrics* 2002; 110(4): 797–804.
8. Khalili B., Boggs P.B., Shi R., Bahna S.L. Discrepancy between clinical asthma control assessment tools and fractional exhaled nitric oxide. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 101(2): 124–129.

9. Juniper E.F., Svensson K., Mörk A.-C., Stahl E. Measurement properties and interpretation of three shortened versions of the asthma control questionnaire. *Respiratory Medicine* 2005; 99(5): 553–558.

10. 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.

11. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М: Практика; 1999; 459 с.

12. Дюк В., Эмануэль В. Информационные технологии в медико-биологических исследованиях. СПб: Питер; 2003; 528 с.

References

1. *Natsional'naya programma: Bronkhial'naya astma u detey. Strategiya lecheniya i profilaktika* [National program: Bronchial asthma in children. Strategy of management and prevention]. Moscow: Russkii vrach; 2008; 107 p.

2. Tillie-Leblond I., Montani D., Crestani B., de Blic J., et al. Relation between inflammation and symptoms in asthma. *Allergy* 2009; 64(3): 354–367.

3. *GINA (Global strategy for asthma management and prevention)*. Updated 2011. http://www.ginasthma.org/uploads/users/files/GINA_Report_2011.pdf.

4. Chapman K.R., Boulet L.P., Rea R.M., Franssen E. Suboptimal

asthma control: prevalence, detection and consequences in general practice. *Eur Respir J* 2008; 31: 320–325.

5. Oppenheimer J.J., Li J. Attaining asthma control: measures of asthma control. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006; 6(2): 119–123.

6. Shingo S., Zhang J., Reiss T.F. Correlation of airway obstruction and patient-reported endpoints in clinical studies. *Eur Respir J* 2001; 17(2): 220–224.

7. Sharek P.J., Mayer M.L., Loewy L., Robinson T.N., Shames R.S., Umetsu D.T., Bergman D.A. Agreement among measures of asthma status: a prospective study of low-income children with moderate to severe asthma. *Pediatrics* 2002; 110(4): 797–804.

8. Khalili B., Boggs P.B., Shi R., Bahna S.L. Discrepancy between clinical asthma control assessment tools and fractional exhaled nitric oxide. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 101(2): 124–129.

9. Juniper E.F., Svensson K., Mörk A.-C., Stahl E. Measurement properties and interpretation of three shortened versions of the asthma control questionnaire. *Respiratory Medicine* 2005; 99(5): 553–558.

10. 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.

11. Glants S. *Mediko-biologicheskaya statistika* [Biomedical Statistics]. Moscow: Praktika; 1999; 459 p.

12. Dyuk V., Emanuel' V. *Informatsionnye tekhnologii v mediko-biologicheskikh issledovaniyakh* [Information technology in biomedical researches]. Saint Petersburg: Piter; 2003; 528 p.