

СПИРОГРАФИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ И ИХ ИЗМЕНЕНИЕ В ТЕСТАХ НА ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ БРОНХИАЛЬНОЙ ПРОХОДИМОСТИ ПРИ ОЦЕНКЕ УРОВНЯ КОНТРОЛЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

УДК 616.248-073.173-053.21.5

Поступила 15.09.2013 г.



Т.И. Елисева, к.м.н., доцент кафедры детских болезней¹;
Е.В. Князева, к.м.н., ассистент кафедры госпитальной педиатрии²;
Ю.С. Бочкова, аспирант кафедры управления и экономики фармации и фармацевтической технологии²;
С.В. Кононова, д.фарм.н., зав. кафедрой управления и экономики фармации и фармацевтической технологии²;
Н.А. Геппе, д.м.н., профессор, зав. кафедрой детских болезней³;
И.И. Балаболкин, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАМН, главный научный сотрудник отделения пульмонологии и аллергологии⁴

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

²Нижегородская государственная медицинская академия, Н. Новгород, 603000, пл. Минина и Пожарского, 10/1;

³Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, 119991, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

⁴Научный центр здоровья детей РАМН, Москва, 119991, Ломоносовский проспект, 2

Задача лечения бронхиальной астмы (БА) — достижение контроля над симптомами и течением заболевания, реализуемое в ходе базисной противовоспалительной терапии. Существует необходимость объективной оценки уровня достигаемого контроля с использованием патогенетически-обоснованных методов, включая оценку ключевых патофизиологических особенностей астмы — бронхиальной гиперреактивности (БГР) и/или воспаления.

Цель исследования — разработать метод объективизации оценки уровня контроля на основании анализа спирографических параметров и их изменений в тестах на выявление БГР.

Материалы и методы. Обследовано 134 пациента в возрасте от 5 до 16 лет с atopической БА. Помимо стандартного исследования определяли уровень контроля БА с использованием шкалы ACQ-5, спирографические параметры (Master-Screen Pneumo; Германия). БГР исследована в тестах с физической нагрузкой — педалирование 60 об. в мин с нагрузкой 1 Вт/кг в течение 10 мин на велоэргометре Kettler AX1. При исходных параметрах спирограммы ниже условной нормы определение БГР проводили в тесте с бронхолитиком. При статистической обработке изменения объема форсированного выдоха за 1 с (ОФВ1) под влиянием вышеуказанных стимулов (физическая нагрузка, бронхолитики) были обработаны в одном массиве данных, изменения ОФВ1 под влиянием бронхолитика взяты с противоположным полученному результату знаком (умножение на -1). Данные представлены в виде $M \pm SD$, где M — среднее, SD — среднеквадратичное отклонение.

Результаты. Коэффициенты корреляции составили в данной выборке: между значениями ACQ-5 и ОФВ1- $R = -0,66$ при $p < 0,00001$; между значениями ACQ-5 и выраженностью БГР- $R = -0,59$ при $p < 0,00001$. Применение ОФВ1 позволило верифицировать уровень контроля БА у 64,93% пациентов (совпадение с клинической верификацией уровня контроля), определение БГР дает возможность верифицировать уровень контроля у 60,47% пациентов, комплексное использование данных параметров повышает уровень верной диагностики контроля до 78,29%. При выделении двух групп пациентов по уровню контроля (полный контроль и объединение пациентов с частичным уровнем контроля и с отсутствием контроля) доля верифицированных случаев при использовании ОФВ1 возрастает до 77,78%, при использовании теста БГР с косвенными стимулами — до 74,81%, при комплексной оценке данных параметров — до 86,67%.

На основании выявленных закономерностей создана компьютерная программа по объективизации уровня контроля у пациентов с БА с использованием результатов анализа исходных спирографических данных и их вариабельности в тестах с бронхолитиками или непрямими стимулами. Эта программа позволяет провести объективную оценку уровня контроля у конкретных пациентов с привлечением патогенетически-значимых маркеров БА в условиях реальной клинической практики.

Ключевые слова: бронхиальная астма; спирографические параметры; бронхиальная гиперреактивность; тест ACQ-5.

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

English

Spirographic Parameters and Their Change in Bronchial Patency Variability Tests in Control Level Assessment of Bronchial Asthma in Children

T.I. Eliseeva, PhD, Associate Professor, the Department of Children Diseases¹;

E.V. Knyazeva, PhD, Tutor, the Department of Hospital Pediatrics²;

Y.S. Bochkova, Postgraduate, the Department of Management and Economics of Pharmacy and Pharmaceutical Technologies²;

S.V. Kononova, D.Pharm.Sc., Head of the Department of Management and Economics of Pharmacy and Pharmaceutical Technologies²;

N.A. Geppе, D.Med.Sc., Professor, Head of the Department of Children Diseases³;

I.I. Balabolkin, D.Med.Sc., Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Medical Science, Chief Research Worker of the Department of Pulmonology and Allergology⁴

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

²Nizhny Novgorod State Medical Academy, Minin and Pozharsky Square, 10/1, Nizhny Novgorod, Russian Federation, 603000;

³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Trubetskaya St., 8, bld. 2, Moscow, Russian Federation, 119991;

⁴Scientific Children Health Centre of Russian Academy of Medical Sciences, Lomonosovsky Avenue, 2, Moscow, Russian Federation, 119991

The task of bronchial asthma (BA) treatment is the control of the symptoms and the course of the disease implemented through baseline anti-inflammatory therapy. There is the necessity for objective estimation of control level using pathogenically supported techniques including the assessment of key pathophysiological features of asthma — bronchial hyperresponsiveness (BHR) and/or inflammation.

The aim of the investigation was to develop a method of control assessment objectivization based on the analysis of spirographic parameters and their change in BHR tests.

Materials and Methods. We examined 134 patients aged from 5 to 16 years with atopic BA. In addition to standard examination, we determined BA control level using ACQ-5, spirographic parameters (Master-Screen Pneumo; Germany). BHR was studied in exercise tests — pedaling 60 rpm, the stress load being 1 W/kg within 10 minutes on bicycle ergometer Kettler AX1. If initial spirogram parameters were below conditional standard, BHR was determined in a test using bronchodilator. The changes of forced expiratory volume 1-second (FEV1) under the above mentioned stimuli (exercise, bronchodilators) were statistically processed in one amount of data, and FEV1 changed under bronchodilator were taken with the sign opposite to that of the obtained result (multiplying by -1). The data were presented as $M \pm SD$, where M — mean, SD — standard deviation.

Results. Correlation coefficient in this sampling was the following: between ACQ-5 and FEV1 values $R = -0.66$, $p < 0.00001$, between ACQ-5 values and BHR intensity $R = -0.59$, $p < 0.00001$. FEV1 application enables to verify correctly BA control level in 64.93% of patients (coincidence with clinical verification of control level), BHR determination enables to verify control level in 60.47% of patients, and integrated use of these parameters increases the level of correct control diagnosis up to 78.29%. When the patients are grouped according to control level (complete control patients and patients with partial control level and lack of control), a part of verified cases using FEV1 increases up to 77.78%, using BHR test with indirect stimuli — up to 74.81%, using integrated assessment of these parameters — up to 86.67%.

Based on the determined regularities we developed a computer program to objectivize control level in BA patients using the analysis of initial spirographic data results and their variability in tests with bronchodilators or indirect stimuli. The program enables to assess objectively a control level in particular patients engaging pathologically significant BA markers under real-life clinical setting.

Key words: bronchial asthma; spirographic parameters; bronchial hyperresponsiveness; ACQ-5.

Целью лечения бронхиальной астмы (БА) на настоящем этапе является достижение контроля над симптомами и течением заболевания, реализуемое преимущественно в ходе базисной противовоспалительной терапии [1, 2]. При этом объем лекарственных средств, необходимый пациенту для достижения контроля над симптомами и течением заболевания, должен быть минимизирован, чтобы избежать нежелательных побочных эффектов. В связи с этим возникает реальная необходимость оценки противовоспалительной

терапии БА с позиции достигаемого контроля на основе доступных и надежных методов, базирующихся на современном понимании патофизиологии астмы. Предпочтение отдается использованию маркеров, отражающих ключевые патофизиологические особенности астмы — бронхиальной гиперреактивности (БГР) и/или воспаления.

Для БА характерна вариабельность бронхиальной проходимости, которая может быть оценена в тестах с бронхолитиками (при исходном снижении спирогра-

фических параметров) и в бронхопровокационных тестах (тесты на выявление БГР). Бронхопровокационные тесты, в свою очередь, могут быть выполнены с использованием прямых и косвенных стимулов. Принципиальными различиями между ними являются патогенетические механизмы, обуславливающие формирование бронхоконстрикторного ответа [3]. В качестве прямых стимулов используются ингаляции гистамина, метахолина и аналогов. Эти вещества действуют непосредственно на соответствующие рецепторы гладкой мускулатуры бронхов, вызывая их сокращение у пациентов с астмой, имеющих, как правило, гиперчувствительность к этим агентам [4, 5]. Механизмы, посредством которых реализуется бронхоконстрикторный эффект в ответ на действие данных стимулов, не имеют прямой зависимости от воспаления в респираторном тракте, но могут быть ассоциированы с процессами ремоделирования или с генетическими особенностями [6]. Гиперчувствительность к прямым стимулам мало меняется в ходе базисной противовоспалительной терапии при применении малых и средних доз противовоспалительных препаратов, однако может несколько редуцироваться при высоких дозах ингаляционных глюкокортикостероидов, что сопряжено с риском нежелательных побочных эффектов [4, 5].

В качестве косвенных стимулов в бронхопровокационных тестах используются физическая нагрузка, гипервентиляция с сухим воздухом, ингаляции гиперосмолярных аэрозолей, а также фармакологического агента аденозинмонофосфата. Механизмы бронхоконстрикции в данного вида тестах обусловлены провоцируемым высвобождением медиаторов из воспалительных клеток в дыхательных путях, включая гистамин, простагландины, лейкотриены [7–9]. Данный вид БГР и клинически наиболее актуален, так как большинство приступов БА в повседневной жизни вызваны стимулами, которые действуют опосредованно. Гиперчувствительность к косвенным стимулам поддается значительной редукции в ходе базисной противовоспалительной терапии с использованием малых и средних доз противовоспалительных препаратов, безопасность данных доз документирована [8].

Таким образом, существуют два компонента БГР: переменная составляющая, отражающая воспаление дыхательных путей и активность заболевания, определяемая с использованием косвенных стимулов, и фиксированный компонент, отражающий ремоделирование дыхательных путей и/или генетические особенности пациента, определяемый с применением прямых стимулов [10].

Косвенные стимулы для оценки БГР во время лечения могут быть использованы для анализа эффективности терапии и учтены при принятии решения о коррекции лечения в сторону его усиления или, наоборот, уменьшения объема. Такой подход может привести к оптимизации управления БА с использованием минимальной дозы препаратов в соответствии с требованиями GINA [2, 3].

В выполненных ранее исследованиях [11] нами было продемонстрировано, что у пациентов с БА наблюда-

ется статистически значимая корреляционная взаимосвязь между параметрами спирограммы и выраженностью изменения variability бронхиальной проходимости в тестах оценки БГР, с одной стороны, и результатов оценки уровня контроля по тестам ACQ-5 и ACT-C, с другой стороны. При этом корреляционные взаимоотношения значений указанных объективных параметров с результатами теста ACQ-5 были выше, чем с результатами теста ACT-C. Учитывая, что в тестах ACQ-5 оценка симптомов БА проводится глубиной в неделю, а в тестах ACT-C — глубиной в месяц, можно полагать, что динамика функциональных параметров и БГР с использованием косвенных стимулов в условиях современной терапии БА у детей больше приближена к периоду «недели».

С учетом сказанного комплексная оценка исходных спирографических параметров и выраженности их изменения в тестах на выявление БГР может быть рассмотрена в качестве патогенетически-обоснованного метода оценки динамики уровня контроля БА у детей.

Цель исследования — разработать метод объективной оценки уровня контроля бронхиальной астмы на основании анализа спирографических параметров и их изменений в тестах на variability бронхиальной проходимости.

Материалы и методы. Обследовано 134 пациента в возрасте от 5 до 16 лет с преимущественно атопической БА и различным уровнем контроля заболевания. Все дети получали терапию в соответствии с периодом заболевания и его тяжестью согласно имеющимся рекомендациям [1]. Пациентам проведено стандартное клиническое, аллергологическое, иммунологическое и функциональное обследование, тестирование с целью определения уровня контроля БА с использованием шкалы Asthma control questionnaire — 5 (ACQ-5) в сопоставлении с данными объективного состояния пациента (осмотр опытным клиницистом). Спирографические исследования выполнены с использованием Master-Screen Pneumo (Jaeger, Германия). Оценку параметров проводили методом сравнения с должествующей нормой [12].

Исследование осуществлено в соответствии с Хельсинкской декларацией (принятой в июне 1964 г. (Хельсинки, Финляндия) и пересмотренной в октябре 2000 г. (Эдинбург, Шотландия)) и одобрено Этическим комитетом Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Информированное согласие получено от всех пациентов в возрасте 15–16 лет и от родителей пациентов, не достигших 15-летнего возраста, согласно Федеральному закону «Основы законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан» от 22 июля 1993 г. №5487-1.

Бронхиальная гиперреактивность исследована в тестах с физической нагрузкой (педальное вращение на велоэргометре Kettler AX1 (Германия) со скоростью 60 об./мин с нагрузкой 1 Вт/кг в течение 10 мин). Оценивали динамику спирографических показателей на 5–10-й минутах после нагрузки в сопоставлении с донагрузочным значением спирографических параметров. Физическая нагрузка выполнялась у детей с исходными значения-

ми спирограммы, не выходящими за пределы условной нормы [13]. При исходных параметрах спирограммы ниже условной нормы, а также у детей, получающих терапию по поводу обострения заболевания, проводили определение variability бронхиальной обструкции в тестах с бронхолитиком (сальбутамол — дозированный аэрозоль через спейсер). При этом осуществляли сравнение исходных спирографических параметров с показателями спирограммы, записанными через 20 мин после ингаляции возрастной дозы бронхолитика. Изменение спирографических параметров оценивали по формуле $(N-A)/A(\%)$, где A — исходные значения спирографического параметра; N — значения параметра после теста с физической нагрузкой или с бронхолитиком.

При статистической обработке изменения объема форсированного выдоха за 1 с (ОФВ1) под влиянием вышеуказанных стимулов (физическая нагрузка, бронхолитики) были обработаны в одном массиве данных. При этом изменения ОФВ1 под влиянием бронхолитика были взяты с противоположным полученному результату знаком (умножение на -1).

Данные представлены в виде $M \pm CD$, где M — среднее, CD — среднеквадратичное отклонение. Статистический анализ выполнен с использованием пакета программ Statgraphics plus.

Результаты и обсуждение. По данным оценки теста ACQ-5 у 76 детей в момент обследования отмечен полный контроль симптомов заболевания (ACQ-5 < 0,75 балла, среднее значение теста — $0,25 \pm 0,24$ балла). У 37 пациентов диагностирован частичный контроль (ACQ-5 — от 0,75 до 1,5 балла, среднее значение теста — $1,02 \pm 0,24$ балла), и у 23 детей — отсутствие контроля БА (ACQ-5 > 1,5 балла, среднее значение теста — $2,49 \pm 0,71$ балла).

Средние значения ОФВ1 у пациентов с полным контролем симптомов БА при оценке по тесту ACQ-5 в рассматриваемой выборке составили $102,90 \pm 11,30\%$, у лиц с частичным контролем — $89,55 \pm 11,39\%$, при отсутствии контроля — $69,77 \pm 14,39\%$ от должноствующих значений. Различия между группами статистически значимы, $F=68,7$; $p < 0,00001$. Коэффициент корреляции при исследовании взаимосвязи значений ACQ-5 и ОФВ1 довольно высок и составил в данной выборке $R=-0,66$ ($F=102,7$; $p < 0,00001$). Подробная статистика значений ОФВ1 (% от должноствующей нормы) у детей с различным уровнем контроля БА, определенного с использованием теста ACQ-5, представлена в табл. 1.

У этих же пациентов проведен анализ variability бронхиальной проходимости в тестах на выявление БГР (бронхопровокационные тесты с физической нагрузкой) и в тестах на variability бронхиальной обструкции с бронхолитиками (с учетом

исходного клинического статуса и показателей спирограммы). Изменения ОФВ1 при ACQ < 0,75 балла составили $-3,22 \pm 7,42\%$, при ACQ от 0,75 до 1,5 балла — $-10,24 \pm 10,45\%$, при ACQ > 1,5 балла — $-27,08 \pm 17,40\%$ ($F=40,31$; $p < 0,00001$).

Полученные результаты свидетельствуют, что в целом по мере снижения уровня контроля БА наблюдается закономерный рост variability бронхиальной проходимости. При этом средние значения изменений ОФВ1 под влиянием стимулов у пациентов с полным и частичным уровнем контроля БА не превышают 10%, что фактически является вариантом нормы. При отсутствии контроля наблюдается выход средних значений за допустимые пределы. Коэффициент корреляции значений теста ACQ-5 и выраженности variability бронхиальной проходимости составил $R=-0,59$ при $p < 0,00001$.

Для оценки потенциального вклада функциональных параметров в диагностику контроля заболевания выполнен дискриминантный анализ (табл. 2).

Применение ОФВ1 позволило верифицировать уровень контроля БА у 64,93% пациентов (совпадение с клинической верификацией уровня контроля), определение БГР позволяет верифицировать уровень контроля у 60,47% пациентов, комплексное использование данных параметров повышает уровень верной диагностики контроля практически до 80%.

При выделении двух групп пациентов по уровню контроля (полный контроль и объединение пациентов с частичным уровнем контроля и с отсутствием контроля)

Таблица 1

Статистические данные по уровню ОФВ1 (% от должноствующей нормы) у детей с различным уровнем контроля бронхиальной астмы, оцененного по шкале ACQ-5

Статистические параметры	ACQ < 0,75 балла	0,75 < ACQ < 1,5 балла	ACQ > 1,5 балла
Всего пациентов	76	37	21
Среднее	102,92	89,55	69,76
СКО	11,30	11,39	14,04
Медиана	102,50	89,00	72,27
Минимум–максимум	81,00–132,00	66,00–107,00	43,00–95,00
95% ДИ	96,86–105,50	85,75–39,35	63,34–76,17

Примечание: СКО — среднеквадратичное отклонение; ДИ — доверительный интервал.

Таблица 2

Результаты дискриминантного анализа — верифицирование уровня контроля бронхиальной астмы по данным функциональных исследований в сопоставлении с результатами теста ACQ-5 (выделение трех уровней контроля)

Параметр	Количество верифицированных случаев, %	χ^2	p
ОФВ1	64,93	93,07	< 0,00001
Вариability бронхиальной проходимости	60,47	62,31	< 0,00001
ОФВ1 и variability бронхиальной проходимости	78,29	120	< 0,00001

доля верифицированных случаев контроля при использовании ОФВ1 возрастает до 77,78%, при использовании теста БГР с косвенными стимулами — до 74,81%, при комплексной оценке данных параметров — до 86,67% (табл. 3).

С целью оптимизации комплексной оценки уровня контроля с учетом объективных данных, полученных при применении патогенетически-обоснованных методов исследования (анализ исходных спирографических данных и вариабельности спирографических показателей в тестах с бронхолитиками или непрямыми стимулами), создана компьютерная программа, позволяющая с точностью до 86,7% отнести ребенка к группе с

достигнутым (полным) контролем или с недостигнутым (частичным, отсутствием контроля) контролем БА [14]. Программа (рис. 1) базируется на анализе исходных спирографических показателей (ОФВ1 — процент от должностяющей нормы) и выраженности их изменения в тестах на вариабельность бронхиальной обструкции с бронхолитиками (процент изменения спирографических параметров берется с обратным знаком) или в тестах на БГР с косвенными стимулами (в данном исследовании — с физической нагрузкой). Программа позволяет просто и быстро провести объективную оценку уровня контроля у конкретных пациентов с привлечением патогенетически-значимых маркеров БА.

Таблица 3

Результаты дискриминантного анализа — верифицирование уровня контроля бронхиальной астмы по данным функциональных исследований в сопоставлении с результатами теста АСQ-5 (выделение двух уровней контроля — полного у контроля и объединенной группы «частичный контроль + отсутствие контроля»)

Параметр	Количество верифицированных случаев, %	χ^2	p
ОФВ1	77,78	68,17	<0,00001
Вариабельность бронхиальной проходимости	74,67	35,67	<0,00001
ОФВ1 и вариабельность бронхиальной проходимости	86,67	80,14	<0,00001

Программа определения группы контроля бронхиальной астмы на основе функциональных параметров внешнего дыхания и дискриминантного анализа			
Пациент:			
ФИО	Иванов Виктор		
Год рождения	2006		
Адрес	ул. Петрова, 27-12		
Диагноз	БА		
Дата обследования	20.06.2013		
Введите измеренные параметры в обведенные ячейки:			
Измеренное значение ОФВ1, в % от долж.нормы	95	<-- Может быть только положительным	
Изменение ОФВ1 под действием стимула, в % от исходного	-17	<-- Может быть отрицательным или положительным	
Результат анализа:			
Группы контроля	Вероятность отнесения, усл.ед.		
Полный контроль астмы	29.613079		
Неполный контроль астмы	29.740878		
Решение об отнесении пациента к группе контроля: Контроль неполный или отсутствие контроля			
Внимание! Вероятности близки: отнесение неоднозначное! Рекомендуется дополнительный анализ!			
Классифицирующие коэффициенты			
Выработано:	#####		
Число пациентов в БД	130		
Вероятность правильн	86		
Группа	1	2	
OFV1	0.64877	0.532665	
dOFV1	-0.1424	-0.20546	
Const	-34.441	-24.3551	
Вспомогательные переменные			
Разность	-0.0043		

Рис. 1. Внешний вид рабочего окна программы по оценке уровня контроля БА на основе анализа данных функциональных исследований. Личные данные больного указаны произвольно

Помимо личных данных в соответствующие разделы программы вносятся исходные значения ОФВ1 — в процентах от должностяющей нормы — и выраженность изменения ОФВ1 — в процентах к исходным значениям после выполнения тестов на вариабельность бронхиальной проходимости (тесты на вариабельность бронхиальной обструкции с бронхолитиками — значения изменения спирографических параметров учитываются с обратным знаком (умножение на -1) и бронхопровокационные тесты с косвенными стимулами — в данном случае с дозированной физической нагрузкой).

Далее с вероятностью 86,7% рассчитывается уровень контроля БА (контроль достигнут — полный или контроль не достигнут — неполный).

В основе разработки программы — дискриминантный анализ 134 наблюдений, программа имеет возможность совершенствования по мере накопления дополнительных наблюдений.

С применением метода «затраты–эффективность» были выполнены фармакоэкономический анализ функциональных исследований, использованных при определении уровня контроля БА, включая ОФВ1, ва-

Таблица 4

Фармако-экономический анализ функциональных исследований, используемых при оценке уровня контроля бронхиальной астмы

Козффициенты CER для функциональных исследований — стоимость 1% верифицированных случаев			
Исследование	Эффективность E, %	Стоимость одного исследования C, руб.	CER
Вариабельность бронхиальной проходимости	74,7	48,8	0,7
ОФВ1	77,8	34,1	0,4
Комплексная оценка (ОФВ1 + вариабельность бронхиальной проходимости)	86,7	80,8	0,9
Козффициенты ICER анализируемого метода (комплексная оценка ОФВ1 и вариабельности бронхиальной проходимости) относительно методов сравнения (ОФВ1 или вариабельности бронхиальной проходимости)			
Методы сравнения	Разница эффективности dE, %	Разница стоимости dC, руб.	ICER
ОФВ1	8,9	446,6	5,2
Вариабельность бронхиальной проходимости	12,0	32,0	2,7

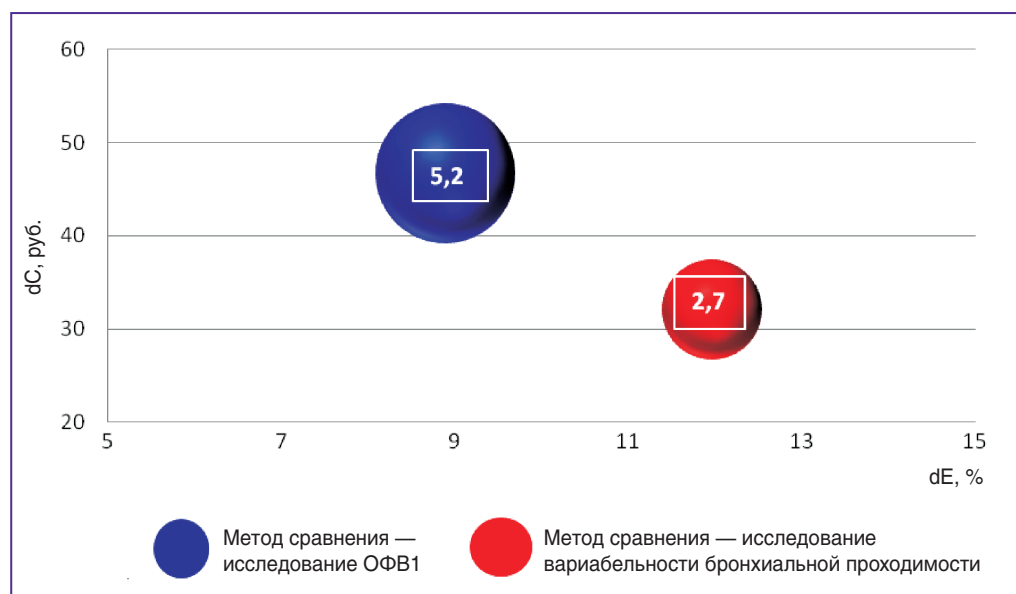


Рис. 2. Фармако-экономический анализ функциональных исследований с применением коэффициентов отношения приращения стоимости к приращению эффективности (ICER) анализируемого метода (комплексная оценка ОФВ1 и вариабельности бронхиальной проходимости) относительно методов сравнения (ОФВ1 или вариабельности бронхиальной проходимости). Значения на оси абсцисс отражают разницу в эффективности анализируемого метода и метода сравнения — dE, %, на оси ординат — разницу в стоимости анализируемого метода и метода сравнения — dC, руб. Размер шарика и значение — коэффициент ICER, он показывает величину затрат, которые необходимо доплатить за каждую единицу верифицированных случаев по отношению к методу сравнения

риабельность бронхиальной проходимости, и их комплексное определение. Результаты анализа отражены в табл. 4 и на рис. 2.

При проведении данного анализа были рассчитаны следующие показатели:

1. Единица эффективности — E (%); в рассматриваемом случае — доля (%) верифицированных случаев уровня контроля при конкретных функциональных исследованиях.

2. Стоимость одного функционального исследования в национальной валюте — С (руб.); включает расходы на заработную плату персонала, амортизацию основного и вспомогательного оборудования; учитывает время проведения процедуры. Административно-хозяйственные расходы были приняты за const и при расчете стоимости исследований не рассматривались.

3. Различие в эффективности анализируемого метода по отношению к методу сравнения — dE (%). В качестве анализируемого метода рассматривается исследование, характеризующееся более высокой клинической эффективностью (комплексная оценка ОФВ1 и вариабельности бронхиальной проходимости), а в качестве методов сравнения — исследования, эффективность которых уступает эффективности анализируемого метода (оценка отдельных характеристик — ОФВ1 или вариабельности бронхиальной проходимости);

4. Разница в стоимости анализируемого метода по сравнению с методом сравнения в национальной валюте — dC (руб.).

Рассчитанные показатели были использованы для определения коэффициентов:

1. CER (cost-effectiveness ratio) — коэффициент «затраты-эффективность». Показывает стоимость единицы эффективности. В рассматриваемом примере это стоимость 1% верифицированных случаев; наименьшее значение данного показателя обеспечивает максимальную величину эффекта при наименьшей стоимости.

2. ICER (incremental cost-effectiveness ratio) — коэффициент отношения приращения стоимости к приращению эффективности анализируемого метода по отношению к методу сравнения. Демонстрирует величину затрат, необходимых для увеличения эффективности на 1%.

Наименьшая стоимость единицы эффективности наблюдается при использовании рутинной спирометрии (определение ОФВ1) — 0,4 руб. за 1% эффективности в расчете на одно исследование. Стоимость единицы эффективности при комплексном исследовании ОФВ1 и вариабельности бронхиальной проходимости, имеющем наилучшие показатели «клинической эффективности» верификации уровня контроля, является наиболее высокой (0,9–1,0 руб. на единицу эффективности), но сопоставимой со стоимостью единицы эффективности исследования вариабельности бронхиальной проходимости (0,7–0,8 руб. на единицу эффективности).

Выбор исследования, предполагающего комплексную оценку параметров ОФВ1 и вариабельности бронхиальной проходимости, которое имеет более высокую клиническую эффективность по сравнению с исследо-

ваниями отдельных характеристик (ОФВ1 или вариабельности бронхиальной проходимости), потребует дополнительных вложений на каждое исследование для повышения эффективности на 1%:

по сравнению с исследованием вариабельности бронхиальной проходимости — 2,7 руб.;

по сравнению с определением ОФВ1 — 5,2 руб.

Таким образом, несмотря на то, что с клинической точки зрения более выгодна комплексная оценка параметров ОФВ1 и вариабельности бронхиальной проходимости, практическое ее применение потребует дополнительных материальных вложений по сравнению с исследованием отдельных параметров. Однако фактическая разница в стоимости комплексной оценки уровня контроля по сравнению с исследованием отдельных характеристик (dC, руб.) невысока и сопоставима со стоимостью суточной дозы комбинированных противовоспалительных препаратов, наиболее часто назначаемых в качестве базисной терапии БА (Будесонид + Формотерол, Салметерол + Флутиказон) — в зависимости от дозировки — 30,2–42,8 и 18,0–35,3 руб. в розничных ценах соответственно.

Заключение. Комплексная оценка спирографических параметров и выраженности их изменений в бронхопровокационных тестах с косвенными стимулами (физическая нагрузка) или в бронходилатационных тестах с бронхолитиками позволила верифицировать уровень контроля бронхиальной астмы у 78,29% пациентов при делении уровня контроля на полный, частичный и отсутствие контроля; и у 86,67% пациентов при выделении группы полного контроля и объединенной группы «частичный контроль + отсутствие контроля». Полученные закономерности позволили создать компьютерную программу по объективизации уровня контроля у пациентов с бронхиальной астмой на основании комплексного анализа исходных спирографических показателей и выраженности бронхиальной гиперреактивности у конкретных пациентов для использования в условиях реальной клинической практики.

Финансирование исследования и конфликт интересов. Исследование не финансировалось какими-либо источниками, и конфликты интересов, связанные с данным исследованием, отсутствуют.

Литература

1. Волков И.К., Геппе Н.А., Кондюрина Е.Г., Коростовцев Д.С. и др. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». М: Оригинал-макет; 2012; 184 с.
2. GINA (Global strategy for asthma management and prevention). Updated 2011. http://www.ginasthma.org/uploads/users/files/GINA_Report_2011.pdf.
3. Brannan J.D. Bronchial hyperresponsiveness in the assessment of asthma control: Airway hyperresponsiveness in asthma: its measurement and clinical significance. Chest 2010 Aug; 138(2 Suppl): 11S–17S.
4. Cockcroft D.W., Davis B.E. Mechanisms of airway hyperresponsiveness. J Allergy Clin Immunol 2006 Sep; 118(3): 551–561.
5. Siddiqui S., Mistry V., Doe C., et al. Airway hyperresponsiveness is dissociated from airway wall structural remodeling. J Allergy Clin Immunol 2008 Aug; 122: 335–341.

6. Rosi E., Ronchi M., Grazzini M., Duranti R., Scano G. Sputum analysis, bronchial hyperresponsiveness, and airway function in asthma: results of a factor analysis. *J Allergy Clin Immunol* 1999 Feb; 103(2 Pt 1): 232–237.
7. Joos G.F., O'Connor B., Anderson S.D., et al. Indirect airway challenges. *Eur Respir J* 2003 Jun; 21(6): 1050–1068.
8. Anderson S.D. Indirect challenge tests: airway hyperresponsiveness in asthma: its measurement and clinical significance. *Chest* 2010 Aug; 138(2 Suppl): 25S–30S.
9. Hallstrand T.S. New insights into pathogenesis of exercise-induced bronchoconstriction. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012 Feb; 12(1): 42–48.
10. Cockcroft D., Davis B. Direct and indirect challenges in the clinical assessment of asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009 Nov; 103(5): 363–372.
11. Елисеева Т.И., Князева Е.В., Геппе Н.А., Балаболкин И.И. Взаимосвязь спирографических параметров и бронхиальной гиперреактивности с уровнем контроля бронхиальной астмы у детей (по результатам тестов ACQ-5 и АСТ-С). *Соврем технол мед* 2013; 5(2): 47–52.
12. Ширяева И.С., Лукина О.Ф., Реутова В.С. и др. Функциональные методы исследования бронхиальной проходимости у детей. М: МЗ СССР; 1990.
13. Silverman M., Anderson S.D., Andrea T. Standardization of exercise tests in asthmatic children. *Arch Dis Child* 1972; 47(256): 882–889.
14. <http://www.clma.nnov.ru/services/allergologicalcenter/contrastmy>.