

Белодробна резистентност и бронходилататорен отговор при деца от 2- до 5-годишна възраст с бронхообструктивни заболявания и астма

Д-р Татяна Стоева,¹ доц. Росица Митрова,¹ д-р Лора Бояджиева,¹
д-р Весела Данкова,¹ д-р Маргарита Ганева,¹ д-р Свилен Досев²

¹ Детска клиника, УБ „Лозенец“, София

² Детска клиника, МБАЛ-Русе

Резюме

Методът на прекъсването на въздушния поток (interrupter technique) е един от тестовете за изследване на белодробната функция при малки деца. Той позволява отчитане съпротивлението на дихателните пътища и белодробния паренхим (Rint) при минимално сътрудничество от страна на пациента. Приема се за достатъчно чувствителен при откриване на клинично изразена или субклинична бронхиална обструкция и установяване на бронхопровокативния и бронходилататорен отговор. Цел на настоящото проучване е да се определи експираторната белодробна резистентност преди и след приложение на бронходилататор при малки деца с рецидивиращи бронхообструктивни прояви и/или астма. Включени са 26 деца на възраст под 5 години. Положителният бронходилататорен отговор беше значително по-висок при децата с атопия, отколкото при неатоични, и негативен при 10 деца с рецидивиращи белодробни симптоми и/или астма. Измерването на белодробната резистентност има клинично приложение за диагноза, оценка на ефекта от лечението и контрол на обструктивните заболявания в ранна възраст.

Ключови думи: белодробна резистентност, деца, астма, бронходилататорен отговор.

Resistance of the respiratory system measurement and bronchodilator response in children between 2 to 5 years with recurrent wheezing and asthma

Tatyana Stoeva, Rossitsa Mitrova, Lora Boyajieva, Vessela Dankova, Margarita Ganeva, Svilen Dosev

University hospital „Lozenetz“ Sofia, Department of pediatrics

Abstract

The interrupter technique is one of the few lung function tests that can be used for assessment of airway calibre in young children. With this technique, measurements of the resistance of the respiratory system (Rint) can be carried out with minimal cooperation of the child. Rint measurements have been shown to be sufficiently sensitive to detect (sub)clinical airway obstruction and to assess the responses to bronchodilating and bronchoconstricting agents. It is especially suitable for preschool children because it only requires passive cooperation. The aim of the present study was to investigate expiratory interrupter resistance before and 15 minutes after bronchodilator administration in young children with recurrent wheezing or/and asthma. 26 children under 5 years of age were evaluated. Post bronchodilator Rint values were significantly greater in children with atopic background than in non atopic children. No changes was found in resistance following bronchodilator in 10 children with recurrent wheezing or asthma. The measurement of airways resistance has an important role for diagnosis, treatment efficacy and control of wheezing disorders in preschool children.

Key words: respiratory resistance, children, asthma, bronchodilator response.

Функционалното изследване на дишането (ФИД) е един от водещите диагностични методи в пулмологията. От 1992 г.³¹ е препоръчано като изследване с първостепенно значение при диагностициране на суспектна бронхиална астма и е ключов елемент в респираторната епидемиология като предвестник на бъдеща заболе-

ваемост и инвалидност. Макар че съществуват техники за определяне на параметрите на белодробна функция дори за новородени, тяхното приложение на практика не напуска изследователските лаборатории. Това е причина за ограничените ни познания по развитието на белодробната функция при деца от прегучилищна възраст. Важността на подобно изследване се определя не само от клинични показания, но и от сложните морфологичните промени в дихателната система в този възрастов период, съпътствани от изменения в белодробната механика.³⁰

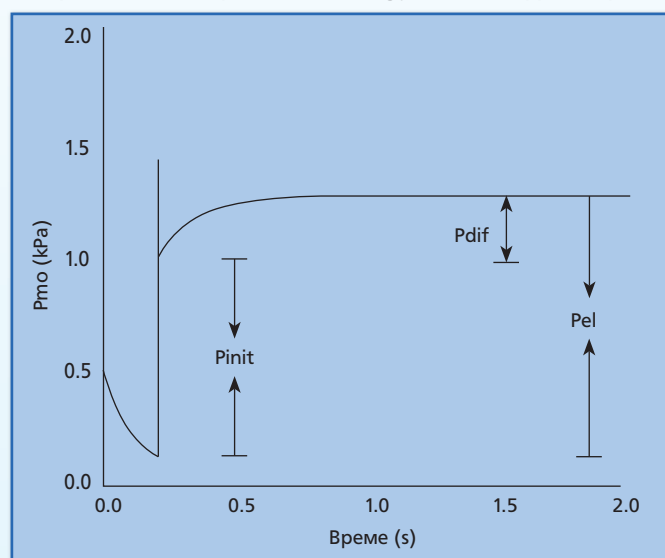
За изследване на белодробната функция на малки деца съществуват няколко надеждни техники.^{14, 28, 29, 6, 24} Методът на прекъсването на въздушния поток (interrupter technique) е един от тези тестове. Той позволява отчитане съпротивлението на дихателните пътища (ДП) и белодробния паренхим (Rint) при минимално сътрудничество от страна на пациента. Описан е за първи път през 1927 г.³⁷ и значително подобрен през 70-те и 80-те години на миналия век.^{26, 22, 19, 13, 3, 17} Основава се на внезапно, преходно и пълно прекъсване на въздушния поток (оклузия) в устната кухина по време на спокойно дишане (tidal breathing) за кратък период, през който настъпва еквилибране на алвеоларното налягане (Palv) с налягането в устната кухина (Pmo). Така респираторната резистентност (Rint) се определя като равна на Pmo след прекъсването, разделено на дебита непосредствено преди оклузията ($R = P / F$, където R – резистентност, P – налягане, F – дебит).

Техниката не изисква активно съдействие, поради което е особено подходяща за малки деца. Общото време на прекъсването трае <100 милисекунди, толкова кратко, че не позволява да бъде възприето от изследвания, за да се възстанови съзнателна дихателна дейност срещу оклузията.

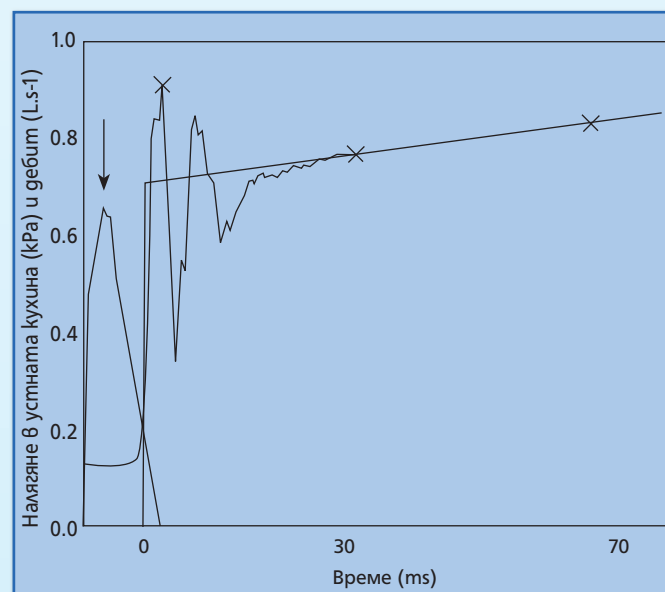
Респираторната резистентност зависи от обемите, при които се измерва, като се увеличава с намаляване на белодробния обем. Rint зависи също от дебита на въздушния поток и се увеличава с нарастването му. Съществуват физиологични вариации между инспириум и експириум, с намаляване на резистентността по време на вдишване поради „отваряне“ на ДП. В практиката обаче нито дебитната, нито обемната зависимост оказват влияние върху белодробната резистентност, определена по време на спокойно дишане.^{16, 18}

Макар че повечето изследователи са възприели отчитането на Rint по време на експириум, прекъсването може да се извърши в двете дихателни фази (Rint ins, Rint exp), като обикновено Rint exp стойностите са малко по-високи.²⁵

Схематично представено, Rint изглежда така: когато въздушният дебит в устната кухина е внезапно прекъснат (фиг. 1), следват инициални, бързи промени в налягането Pmo (Pinit), последвани от по бавна промяна (Pdif) до плато (Pel).³³ Rint е на практика мигновена и отразява разликата в налягането по време на прекъсването. Техниката отчита не само белодробната резистентност, но и компоненти от резистентността на белодробната тъкан и гръдната стена. При реално измерване между бързата и бавната промяна в налягането след прекъсването има серия от бързи осцилации, резултат от инерция и компресия на въздуха в ДП (фиг. 2).



Фиг. 1. Схематично описание на кривата налягане–време, където е посочена промяната на налягането в устната кухина (Pmo) след внезапна оклузия в средата на експириума. Pinit = бърза начална промяна в Pmo; Pdif = втора по слаба промяна в Pmo; Pel = финално плато, представляващо налягане в резултат на еластичните свойства на респираторната система



Фиг. 2. Серия от осцилации между бързата и бавната промяна в налягането след прекъсването на въздушния дебит в устната кухина

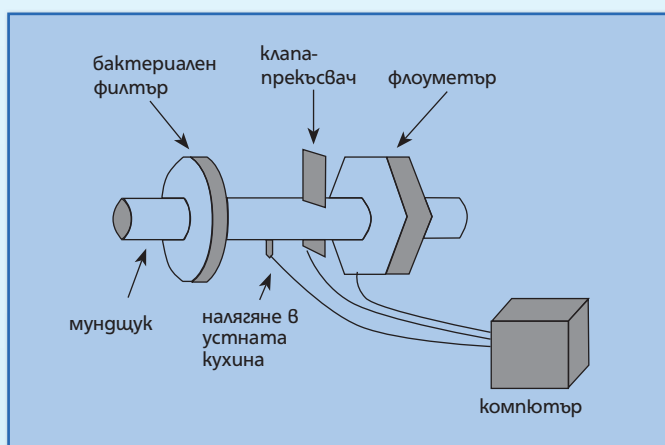
Клиничната интерпретация на Rint стана много по-достъпна, след като наскоро бяха публикувани нормативи за Rint при здрави деца.^{23, 18, 21} Приема се за чувствителен метод при откриване на клинично изразена или субклинична бронхиална обструкция и установяване на бронхопровокативния и бронходилататорен отговор и показва добра корелация с т. нар. техники-латен стандарт, каквато е спирометрията за установяване на промени в калибъра на ДП. Процедурата изисква внимателно подгържане на брадичката и врата на детето в изправена позиция с цел да се намали влиянието на тази най-податлива част от екстраторакалните ДП върху налягането в устната кухина.^{18, 4, 2}

Изследването се извършва посредством флоуметър, снабден с клапа-прекъсвач за дебита въздух (фиг. 3), бактериален филтър с ниска обща резистентност и наконечник или лицева маска в зависимост от възрастта на детето.

Проучванията при деца от прегучилищна възраст приемат за стойности на респираторна резистентност средната от извършени поне 6 технически приемливи оклузии.¹⁰ Повечето комерсиално разпространени устройства отчитат автоматично средната от 5. Всяко прекъсване се приема за технически правилно, когато кривата налягане/време изглежда като на фигура 2. Всяко отклонение от посочения стандарт се дължи на неуплътнение около наконечника или неправилна вентилация, по различни причини, най-често плач, фонация или нерегулярно дишане.^{23, 8}

Бронходилататорен отговор

Оценката на бронходилататорния отговор е широко разпространена процедура в астма диагностиката. Използва се винаги в търсене



Фиг. 3. Схема на флоуметър, снабден с клапа-прекъсвач за дебитата въздух, бактериален филтър с ниска обща резистентност и наконечник или лицева маска в зависимост от възрастта на детето

на обратима бронхиална обструкция, както и при вземане на терапевтично решение в дългосрочен план. Традиционно заболяването се дефинира според увеличаване на измервания дебит или намаляване на респираторната резистентност над 95 перцентил спрямо бронходилататорния отговор на здрави. В типичния случай нарастването на FEV_1 с от 9 до 15% в сравнение с изходната стойност се приема като индикация за обратимост на бронхиална обструкция и характерен признак на астма.^{12, 1}

Отговорът към инхалаторни бета₂-агонисти при малки деца е слабо изследван и често непредсказуем, а дискриминативният му капацитет за разграничаване на астма от не-астма – неизвестен. Поради това в тази популация диагнозата се базира основно на анамнеза, физикално изследване, отхвърляне на алтернативни диагнози и ефекта от фармакотерапията. Наличието на обективно изследване би увеличило диагностичната точност, намало свръхлечението или хиподиагностиката му и би подобрило мониторирането на заболяването.

Проучванията, изучаващи промяната на респираторната резистентност след приложение на бронходилататор, показват, че Rint може успешно да се използва за установяване промените в калибъра на ДП при малки деца.^{24, 32, 28, 7}

В някои от тях разлика от $1.22 \text{ kPa} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{s}$ между пре- и пост-бронходилататорната Rint стойност се приема като сигнификантна за разграничаване на здрави деца от такива с рецидивиращи бронхообструктивни прояви и астма.²¹ В подобно проучване е изследван отговорът към краткодействащ бета-агонист при 91 здрави деца под 5-годишна възраст.³⁴ Средните медикаментозно-индуцирани промени (като % от предвидената стойност) са били 15% за Rint insr и 12% за Rint exp. В друго такова е установено, че спадането на белодробната резистентност с 35% от изходната стойност показва специфичност 92% и чувствителност 24% за разграничаване на децата с и без астма.³²

Цели

Цел на настоящото проучване е да се определи експираторната белодробна резистентност (Rint exp) по време на спокойно дишане преди и след приложение на бронходилататор при малки деца с рецидивиращи бронхообструктивни прояви и /или астма, както и мястото на Rint като допълнителен диагностичен метод при поставяне на диагноза бронхиална астма при деца в прегучилищна възраст.

Материали методи

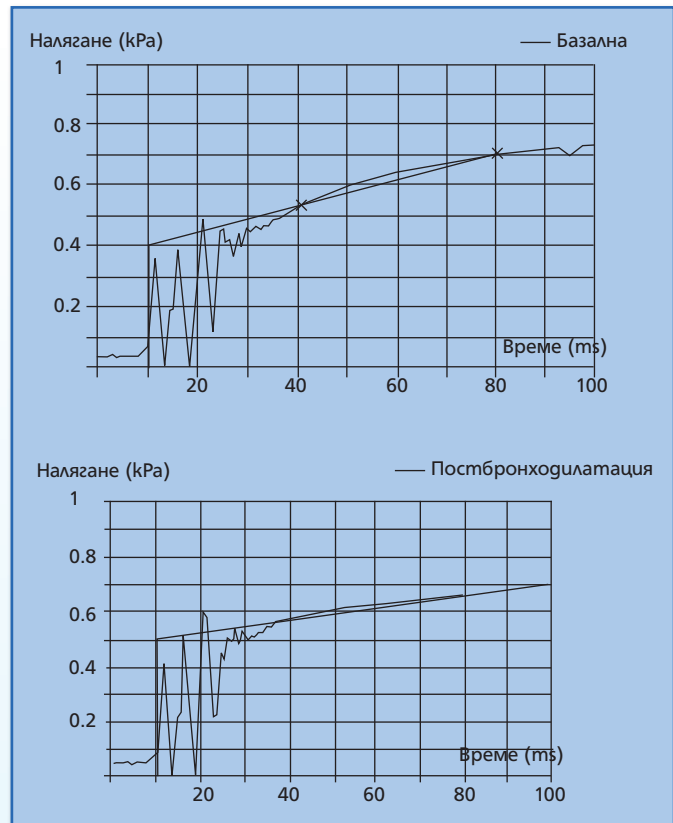
В проучването са включени 26 деца на възраст между 2 и 5 години (средна възраст 3.5 години) и ръст от 85 до 117 cm (среден ръст 101 cm) с рецидивиращи бронхообструктивни прояви и/или астма, различна тежест на симптомите, без контролираща терапия (табл. 1). Rint е определен по време на спокойно дишане във фаза на експириум (Rint exp) с флоуметър MICRORINT (Viasys healthcare, Rochester, UK), снабден с клапа-прекъсвач, филтър и монджук и носен клипс или маска в зависимост от възрастта на детето (снимка 1), свързани с компютър и софтуерна програма. При отчитане на резултатите се взема най-добрата от автоматично извършени 5 оклузии. При всички деца приложението на краткодействащ бронходилататор е преустановено поне 8 часа преди провеждане на теста. Изследването се повтаря двукратно (схеми 1 и 2) – преди и 15 минути след бета₂-агонист – вентолин, чрез MDI и обемна камера – babyhaler или volumatic в зависимост от възрастта в доза 200 µg при всички деца. За положителен БДО се приема спадане в стойностите на белодробната резистентност в сравнение с изходните $\geq 9\%$. Получените резултати са представени като % от предвидената за съответната възраст, пол, височина и телесна маса, като са използвани референтните според MacKenzie.²¹

Обща характеристика на изследваната група	
N (общ брой)	26
P (ръст)	85–117cm (m=101)
Възраст	2–5 г (m=3.5)
(+) BDR	16
(-) BDR	10
Атопия (+) и (+) BDR	7
Атопия (-) и (+) BDR	9

Табл. 1. Обща характеристика на изследваната група



Снимка 1. Определяне на Rint по време на спокойно дишане във фаза на експириум (Rint exp) с флоуметър



Схеми 1 и 2. P_{mo/t} прегу и след 200 µg ventolin – MDI

раст, пол, височина и телесна маса, като са използвани референтните според MacKenzie.²¹

Резултати и обсъждане

От клинична гледна точка положителният БДО у всеки индивид със суспектна БА има значение при следните обстоятелства: 1) когато при нормални изходни нива на белодробната функция приложението на бета-агонист води до позитивен БДО, и 2) когато и пре- и постбронходилататорната белодробна функция са патологични. И двете вероятности свидетелстват за БА, като първата е много по-информативна.

При деца в извънпристъпния период белодробната функция често е нормална. Счита се, че значително намаление на ФЕО₁ при деца е по-скоро изключение, отколкото правило, и крие риск от възникване на фиксирана бронхиална обструкция с времето.^{15, 27, 9}

Предвид тези данни, при деца със суспектна БА еднократното определяне на базалната белодробната функция не е достатъчно за акуратно поставяне на диагноза или определяне тежестта на заболяването.

За разлика от базалните, постбронходилататорните стойности дават най-ясна представа за характерната за астма лабилност на ДП и трябва да бъдат отчитани при всяко дете

Атопия и БА		Атопия и БО		Неатопични и БА		Неатопични БО	
+БДО	-БДО	+БДО	-БДО	+БДО	-БДО	+БДО	-БДО
4	5	3	3	5	1	4	1
Атопия – общо 15				Неатопични – общо 11			
Астма (+)=9		Астма (-)=6		Астма (+) = 6		Астма (-)=5	

Табл. 2. БА – бронхиална астма; БО – бронхиална обструкция; БДО – бронходилататорен отговор; астма(+) – поставена диагноза; астма(-) – без диагностицирана астма, но с рецидивиращи бронхообструктивни прояви

със съмнение за това заболяване. Степента на обратимост след приложение на бета-агонист корелира със степента на белодробно възпаление, определена посредством фракцията на издишан азотен оксид I/I или броя на еозинофили в индуцирана хракка. Не е установена подобна зависимост между маркерите на белодробно възпаление и пребронходилататорните нива.¹¹ Като резултат децата с най-мощен бронходилататорен отговор демонстрират и най-добро повлияване от ИКС, независимо от базалните стойности на белодробната им функция.^{34, 36}

В настоящото проучване са включени 26 деца между 2 и 5 г. възраст, разделени в няколко групи; деца с атопия и БА, деца с атопия и свиркащи прояви, но без поставена диагноза БА, деца с неатопична БА и неатопични деца с рецидивиращи БО симптоми (табл. 2).

От изследваните 26 деца спадане в стойностите на Rint exp в сравнение с изходните след приложение на краткодействащ бронходилататор беше отчетено при 16 (61%) (графика 1). От тях 7 са с атопична характеристика, въз основа на положителни кожно-алергични проби (КАП), високи стойности на специфични IgE или наличие на собствени атопични прояви, а 9 – неатопични (на базата на същите параметри) с поставена диагноза астма или рецидивиращи бронхообструктивни симптоми. Различните автори приемат различни постмедикаментозни Rint стойности за позитивен БДО. MacKenzie и сътр., чиито референтни стойности са използвани в настоящото проучване, приемат за положителен БДО спадане на Rint с $\geq 35\%$ от изходния. В нашето проучване БДО беше значително по-изразен при децата с атопия и астма (средно 39.8%) (графика 2), отколкото при неатопичните деца ($n=9$, графика 3), като разликата е сигнификантна (графика 1) ($p<0.05$) (student T-test).

При 10 от изследваните деца отговорът след приложение на КДБД беше незначителен ($<9\%$, средно 3.5%), като 5 от тях са с атопична бронхиална астма.

Отрицателният БДО при индивиди с аст-

ма, включително деца, е добре известен факт. Хроничното белодробно възпаление в този случай води до обезчувствяване на бета₂-рецепторите в бронхиалната гладка мускулатура спрямо действието на агонисти, механизъм, модулиран главно от цистенил-левкотриени и ендотелин.^{35, 20} В този случай потискането на медиаторите на алергичното възпаление, напр. посредством кратък курс кортикостероиди (КС), води до възвръщане на рецепторната чувствителност.

От груга страна, не само атопичните деца демонстрират чувствителност спрямо краткодействащи бета₂-миметици. Наличието на положителен БДО при неатопични деца с рецидивиращи БО прояви и астма беше проучен едва в последните години. Основен тригер на свиркащи прояви в тази група са острите респираторни вирусни инфекции (ОРВИ). Счита се, че вирусите с тропизъм към респираторния епител предизвикват дисрегулация в тонуса на бронхиалната гладка мускулатура като повлияват специфичния за субстанция Р рецептор neuropeptide (NK)-1. Това води до дълготрайно повишена БХР и значителна чувствителност спрямо бета₂-миметици.^{35, 20}

В това проучване не всички изследвани деца са с БА. Някои от тях – 11, са с рецидивиращи бронхообструктивни прояви, суспектни за астма, и изследването е извършено именно във връзка с потвърждаване или отхвърляне на диагнозата. При 7 от тях БДО беше сигнификантен, независимо от наличието или липсата на атопия, което е показател за характерната за астма лабилност на ДП. Едно от слабите места на проучването е липсата на контролна група здрави деца най-вече поради значителната консумация на време, което изисква изследването.

Заклучение

Настоящото проучване, както и груги,²¹ потвърждава ефективността на Rint за оценка промените в калибъра на ДП и отговора от лечението при деца в предучилищна възраст, при които стандартните спирометрични методи за определяне на белодробна функция са неприложими. Независимо от подлежащия патофизиологичен механизъм на БА и бронхообструктивните прояви в ранна детска възраст (атопичен или не), в болшинството от случаите е налице значителен БДО, независимо от изходните стойности на Rint. При децата с атопия стойностите му са сигнификантно по-високи и това може да се използва като отправна точка при избор на контролиращо лечение.

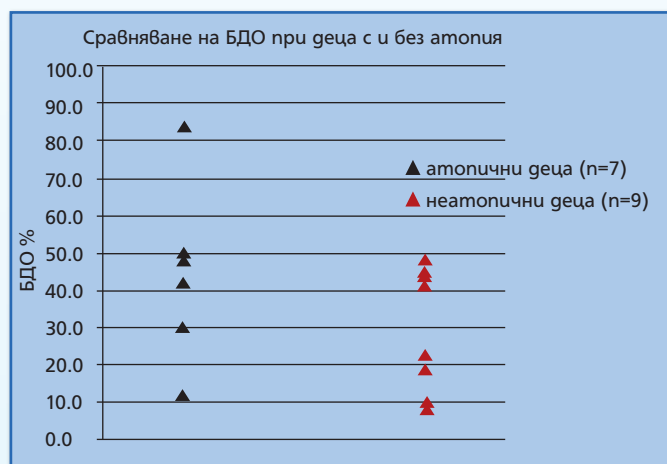
Отрицателният БДО от друга страна не изключва диагнозата, в случай на суспектни за астма симптоми, а само демонстрира декомпенсирано белодробно възпаление. В тази връзка считаме, че при измерване на белодробна функция на деца със свиркащи прояви и /или астма независимо от изходните ѝ нива винаги трябва да се използва краткодействащ бронходилататор. Това дава по-обективна оценка на белодробния статус, повишава диагностичната точност и подпомага вземането на терапевтично решение в дългосрочен план, отколкото инцидентното или самостоятелно определяне на базалните

и параметри. Нещо повече, позволява това да стане във възраст, неподходяща за рутинно използваните спирометрични изследвания.

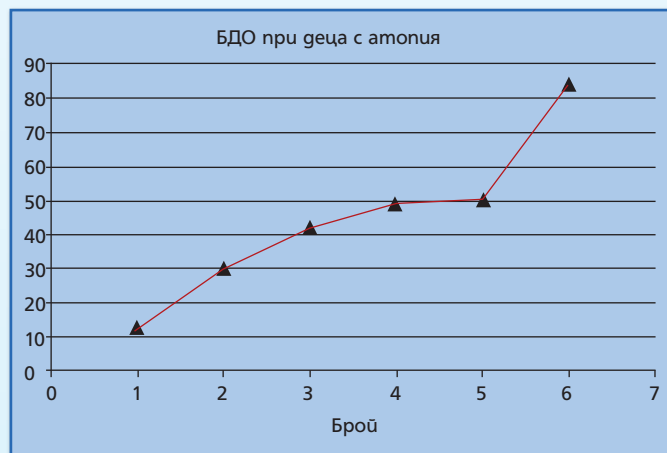
Литература

1. American Thoracic Society. Standardization of spirometry. 1994 update. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:1107–36.
2. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Pulmonary Function Testing in Preschool Children. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175:1304–1345.
3. Bates JHT, Baconnier P, Milic-Emili J. A theoretical analysis of interrupter technique for measuring respiratory mechanics. *J Appl Physiol* 1988; 64:2204–2214.
4. Bates JHT, Sly PD, Kochi T, Martin JG. The effect of a proximal compliance on interrupter measurement of resistance. *Respir Physiol* 1987; 70:301–312.
5. Beydon N, Amsallem F, Bellet M, Boule M, Chaussain M, Denjean A, Matran R, Wuyam B, Alberti C, Gaultier C; French Pediatric Programme Hospitalier de Recherche Clinique Group. Pre/postbronchodilator interrupter resistance values in healthy young children. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:1388–1394.
6. Bisgaard H, Klug B. Lung function measurement in awake young children. *Eur Respir J* 1995; 8:2067–75.
7. Black J, Baxter-Jones AD, Gordon J, Findlay AL, Helms PJ. Assessment of airway function in young children with asthma: comparison of spirometry, interrupter technique and tidal flow by inductance plethysmography. *Pediatr Pulmonol* 2004; 37:548–553.
8. Bridge PD, Ranganathan S, McKenzie SA. Measurement of airway resistance using the interrupter technique in preschool children in the ambulatory setting. *Eur Respir J* 1999; 3:792–796.
9. Brown PJ, Greville HW, Finucane KE. Asthma and irreversible airflow obstruction. *Thorax* 1984; 39:131–136.
10. Chowienzyk PJ, Lawson CP, Lane S, Johnson R, Wilson N, Silverman M, Cochrane GM. A flow interruption device for measurement of airway resistance. *Eur Respir J* 1991; 4:623–628.
11. Covar RA, Szeffler SJ, Martin R, Sundstrom D, Silkoff P, Murphy J, Young DA, Spahn JD. Relations between exhaled nitric oxide and measures of disease activity among children with mild to moderate asthma. *J Pediatr* 2003; 142:469–475.
12. Dales RE, Spitzer WO, Tousignant P, Schechter M, Suissa S. Clinical interpretation of airway response to a bronchodilator. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138:317–320.
13. Jackson AC, Milhorn HT Jr, Norman JR. A reevaluation of the interrupter technique for airway resistance measurement. *J Appl Physiol* 1974; 36:264–268.
14. Klug B, Bisgaard H. Specific airway resistance interrupter resistance, and respiratory impedance in healthy children aged 2-7 years. *Pediatric Pulmonology* 1998; 25:322–331.
15. Lange P, Parner J, Vestbo J, Schnohr P, Jensen G. A 15-year follow-up study of ventilatory function in adults with asthma. *N Engl J Med* 1998; 339:1194–1200.
16. Lanteri CJ, Kano S, Nicolai T, et al. Measurement of dynamic respiratory mechanics in the neonatal and pediatric intensive care: the multiple linear regression technique. *Pediatr Pulmonol* 1995; 19:29–45.
17. Liistro G, Stanescu D, Rodenstein D, Veriter C. Reassessment of the interruption technique for measuring flow resistance in humans. *J Appl Physiol* 1989; 67:933–937.
18. Lombardi E, Sly PD, Concutelli G, et al. Reference values of interrupter respiratory resistance in healthy preschool white children. *Thorax* 2001; 56:691–5.
19. Marshall R, duBois AB. The measurement of the viscous resistance of the lung tissues in normal man. *Clin Sci* 1956; 15:161–170.

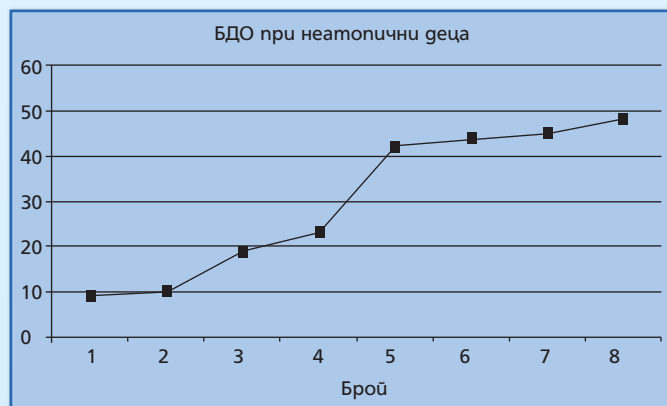
Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.



Графика 1. БДО при деца с и без атопия ($p < 0.05$) (student T-test)



Графика 2. БДО при деца с атопия



Графика 3. БДО при неатопични деца