

стрировать всех впервые диагностированных больных туберкулезом.

Анализ динамики ряда показателей дает основание считать, что начало ухудшения эпидемической обстановки следует отнести к середине 80-х годов.

В условиях изменяющейся эпидемической обстановки по туберкулезу чрезвычайно важно определить момент изменения тенденций распространения туберкулеза для принятия соответствующих мер. В связи с этим дальнейшее изучение значимости различных показателей для этих целей представляется весьма актуальным.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шилова М.В. Система централизованного контроля за противотуберкулезными мероприятиями: Метод. рекомендации.— М., 1991.
2. Annas G.J. // N.Engl. J. Med.— 1993.— Vol.328, № 8.— P.585—588.
3. Iseman M.D., Cohn D.L., Swarbaro J.A. // Ibid.— P.576—578.
4. Snider D.E., Ropar W.L. // Ibid.— 1992.— Vol.326, № 10.— P.703—705.

Поступила 01.08.95.

Оригинальные исследования

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1995

УДК 616.233-07

Е.А.Лимаренко, Е.А.Сиротин

ОБРАБОТКА РЕЗУЛЬТАТОВ ПРОВОКАЦИОННЫХ ТЕСТОВ: ПРОБЛЕМЫ И РЕШЕНИЯ

НИИ пульмонологии МЗ и МП России, Москва

CALCULATION OF BRONCHIAL CHALLENGE RESULTS: PROBLEMS AND SOLUTIONS

E.A.Limarenko, E.A.Sirotnin

S u m m a r y

Bronchial challenge is a powerful measure for COPD differential diagnostics, treatment quality estimation, and action efficacy of various medications. Recently, many estimation ways are proposed and standardised for each bronchial challenge technique. The standard advances strict demands to the choice of estimation criterias and methodically defined protocol fulfilment. That provides the comparability of test results. However, the current standard restricts the method ability by evidence of bronchial hyperreactivity in patients.

Two year experience of routine evaluation of bronchial hyperreactivity in called for military service and exploration experience of new drugs were the basis of proposed ways to estimation of bronchial challenge results. The new ways allow to extend diagnostic abilities of the method by means of information about current impairment pathogenesis and to open wider the action mechanism of antiasthmatic medications.

The short description of the currently acted standard of nonspecific bronchial challenge method with dosed aerosoles is presented in the article. New estimation parameters are proposed, analysed, and grounded. Advances of new method modifications are illustrated. Practical advices for use are given. The authors hope, that the article will be helpful for physicians and scientists dealt with bronchial hyperreactivity problem and new drug testing.

Р е з ю м е

Провокационное тестирование является мощным средством дифференциальной диагностики ХНЗЛ, оценки качества лечения и эффективности действия целого ряда препаратов. На сегодняшний день для каждой методики проведения провокационных тестов предложены и стандартизированы способы оценки их результатов. Стандарт предъявляет жесткие требования к выбору оценочных показателей и выполнению предусмотренного методикой протокола исследования. Это обеспечивает сравнимость результатов

тестирования. Однако действующий стандарт ограничивает возможности метода установлением факта наличия у пациента гиперреактивности бронхиального дерева.

Двухлетний опыт рутинного выявления гиперреактивности бронхов у лиц призывного возраста и участия в программах испытаний новых лекарственных препаратов лег в основу предлагаемого авторами подхода к оценке результатов провокационных тестов. Новый подход позволяет расширить диагностические возможности метода информацией о патогенезе имеющегося нарушения и полнее раскрыть механизм действия противоастматических лекарственных препаратов.

В статье приводится краткое описание действующего стандарта метода неспецифического провокационного тестирования с дозированным количеством аэрозоля. Перечисляются и анализируются оценочные показатели. Предлагаются новые параметры оценки и доказываются их адекватность. Иллюстрируются преимущества модификации метода. Авторы надеются, что статья окажется полезной практическим врачам, научным работникам, занимающимся проблемой гиперреактивности бронхов и испытанием новых противоастматических лекарственных препаратов.

Метод неспецифического провокационного тестирования с дозированием количеством в настоящее время находит все более широкое распространение благодаря достижениям медицинской техники. Именно этот метод использовался авторами в работе и является основой для дальнейших рассуждений. Поэтому приводим краткое его описание и параллельную оценку некоторых принципов.

В качестве провоцирующего агента используются универсальные медиаторы бронхоконстрикции: синтетические дериваты ацетилхолина (метахолин, карбахолин) и гистамин. Использование неспецифических раздражителей в отличие от специфических аллергенов имеет по крайней мере два существенных преимущества. Во-первых, вызванный в ходе тестирования бронхоспазм легко снимается ингаляцией одной дозы любого бронходилататора, а чаще купируется спонтанно через 20—30 минут после завершения исследования. Во-вторых, безопасность пациента гарантируется отсутствием отсроченных реакций.

Дозирование количеством означает учет поступившей в дыхательные пути пациента и действующей дозы медиатора. Техническая реализация такой возможности предусматривает наличие распыляющего устройства (небулятора), генерирующего аэрозоль раствора медиатора только на вдохе. Примером удачного технического решения подобного устройства является провокационная приставка APS к лабораторному комплексу MasterLab фирмы "Erich JAEGER" (ФРГ). Производительность распылителя устанавливается в ходе калибровки. Количество и длительность распылений программируются. Концентрация используемого раствора медиатора выбирается согласно протоколу исследования. На основании этих данных легко рассчитывается доза медиатора, поступившая в дыхательные пути пациента на конкретном шаге тестирования и действующая к моменту завершения каждого шага кумулятивная доза.

$$D[i] = C[i] \text{ Output Time } N \quad (1)$$

$$CD = D[1] + D[2] + \dots + D[m] \quad (2)$$

$D[i]$ — количество медиатора, поступившее на данном шаге тестирования, мг,
 $C[i]$ — концентрация раствора медиатора, используемая на данном шаге тестирования, мг/мл,

Output — производительность небулятора, мл/сек,
 Time — время распыления, сек,
 N — количество распылений на данном шаге тестирования,
 CD — кумулятивная доза, мг,
 m — число шагов тестирования.

Начальным этапом тестирования является исследование исходной функции внешнего дыхания (ФВД) пациента. Этот шаг предназначен для отсеивания больных с противопоказаниями к проведению теста (наличие ограничения проходимости дыхательных путей).

Следующим этапом является ингаляция пациентом аэрозоля растворителя, используемого для приготовления раствора провоцирующего агента, с последующим контролем ФВД. Этот шаг протокола необходим для выявления ирритативного эффекта ингаляции (реакция на механическое, температурное и другие неспецифические раздражения). Оценка реакции на растворитель является ключевым этапом тестирования, так как его результаты рассматриваются как контрольные и сравнение изменений ФВД после каждого последующего шага тестирования проводится именно с результатами контрольного исследования. Таким образом снимается проблема плацебо. Кроме того, на данном этапе возможно отсеивание пациентов с очень высокой реактивностью дыхательных путей, признаком которой считается выраженный ирритативный эффект.

Далее следует серия ингаляций аэрозоля медиатора различных концентраций. Каждая ингаляция завершается контролем ФВД. Время экспозиции между ингаляцией и контролем ФВД в зависимости от используемого медиатора колеблется от 1 до 3 минут. Диапазон используемых при тестировании концентраций: 0,1—10%. Последняя считается терапевтической, однако используется крайне редко, в основном для определения дозы насыщения. В рутинных исследованиях пользуются 0,1%, 0,25%, 0,5%, 1% и 2,5% растворами. Стандарт рекомендует начинать тестирование с раствора наименьшей концентрации и последовательно переходить к более высоким концентрациям, ориентируясь на результаты ФВД. Смена концентрации медиатора рекомендуется при отсутствии изменений оценочного показателя после 10 вдохов раствора текущей концентрации. Тестирование завершается при изменении

Таблица 1

Нижние границы достоверных изменений некоторых показателей ФВД

Показатель	Достоверное изменение, %
FEV ₁	20
MEF ₅₀	45
R _{tot}	100

оценочного показателя ФВД на достоверную величину относительно уровня контроля. В табл.1 приведены наиболее часто используемые оценочные показатели и нижние границы их достоверных изменений.

Результаты тестирования принято представлять графически в виде кривой зависимости доза—эффект (рис.1). По оси абсцисс откладывается кумулятивная доза ингалируемого медиатора в миллиграммах, по оси ординат — изменение значения оценочного показателя в процентах к контролю. Целью тестирования является определение дозы медиатора, вызвавшей достоверное изменение оценочного показателя (провокационная доза, *provocative dose*, PD). Именно на этом параметре строится система диагностики синдрома гиперреактивности. В приводимом примере в качестве оценочного показателя выбран объем форсированного выдоха за первую секунду (*forced expiratory volume after 1 sec.*, FEV₁). Как видно из таблицы, достоверным для данного показателя считается двадцатипроцентное его изменение.

В практической работе невозможно подобрать протокол, приводящий к изменению показателя точно на заданную величину. Поэтому на базе реально полученных данных строят аппроксимирующую кривую и уже по ней определяют PD. Если же аппроксимация по каким-то причинам не проводится, то в качестве PD приводят реальную дозу, вызвавшую изменение оценочного показателя на достоверную величину. В любом случае стандарт требует указывать по какому параметру оценивался результат тестирования и какой процент изменения оценочного показателя использовался для определения провокационной дозы. Результат приво-

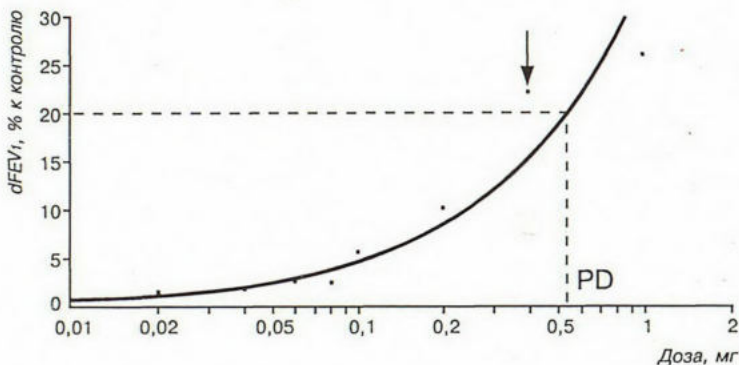


Рис.1. Графическое представление результатов провокационного тестирования (кривая зависимости доза—эффект).

димого на рис.1 примера следует записать следующим образом:

$$PD_{20\text{ FEV}_1} = 0,57 \text{ мг}$$

(по результатам аппроксимации) или

$$PD_{22\text{ FEV}_1} = 0,40 \text{ мг}$$

(по реальным данным).

Получив значение провокационной дозы, делают заключение о наличии или отсутствии гиперреактивности дыхательных путей. Синдром гиперреактивности диагностируется, если значение провокационной дозы не превышает 1 мг. При использовании стандартного протокола эта доза набирается на концентрациях раствора медиатора до 1% включительно.

Рассмотренный выше стандарт [5,6,8,9] определяет провокационную дозу как цель тестирования, ограничивая тем самым возможности метода. Однако длительная практическая работа позволила выявить ряд проблем, последующее решение которых существенно расширило возможности метода.

Постановка задачи. Анализ большого числа результатов провокационного тестирования позволил вывести три закономерности, характеризующие зависимость доза—эффект. Первая заключается в существенной нелинейности зависимости у большинства пациентов. Около ста кривых аппроксимировались одновременно полиномами различного порядка с нулевым свободным членом, учитывая, что кривая должна проходить через начало координат (нет воздействия — нет эффекта). При сравнении результатов оптимальной считалась наиболее простая функция, обеспечивающая достаточную точность. Оценкой точности аппроксимации служила величина среднего квадратичного отклонения от реальных данных (σ). Критерием достаточности точности было определено значение $\sigma \leq 0,05$. В 70% случаев оптимальной аппроксимирующей зависимостью оказывался полином второго порядка. В 25% оптимальной оказалась линейная зависимость и только в 5% для обеспечения точности приходилось увеличивать порядок полинома до трех и более. В этих случаях аппроксимация результатов тестирования линейной функцией, как это предусмотрено стандартом, приводит к снижению точности расчета провокационной дозы. С другой стороны, для описания нелинейной зависимости одного показателя PD заведомо недостаточно.

Второй выявленной закономерностью является двухфазность кривой доза—эффект. Начало кривой характеризуется отсутствием существенной бронхоконстрикторной реакции в ответ на увеличение действующей дозы провоцирующего агента. Назовем этот отрезок кривой фазой накопления. Дальнейшее наращивание интенсивности воздействия влечет за собой развитие бронхоспазма. Условимся называть это фазой отклика. Выраженность обеих фаз значительно варьирует. Например, в тех 25% кривых, которые аппроксимируются линейной функцией, фаза накопления вообще не определяется. Позже мы вернемся к линейной зависимости доза—эффект, а пока остановимся еще на одном недо-



Современный подход к лечению аллергии

Компания Файсонс Фармасьютикалс разработала ряд высокоэффективных и хорошо переносимых препаратов для лечения аллергических заболеваний глаз, носа и пищевой аллергии.

Являясь эффективными препаратами, не имеющими серьезного побочного действия, Оптикром™, Ломузол™ и Налкром™ представляют собой современный подход к лечению аллергии.

улучшение качества жизни

FISON'S
Pharmaceuticals

Для получения дополнительной информации, а также бесплатных учебных пособий для Вашей Больницы или поликлиники просим обращаться по адресу:

В России:

Представительство Файсонс Фармасьютикалс
Российская Федерация, 107078 Москва,
Большая Спасская ул. 4, гостиница "Волга",
этаж 12, офис: 1287
Тел: (095) 2808810 Факс: (095) 2808810

**УЧЕБНЫЕ
ПОСОБИЯ
БЕСПЛАТНО**

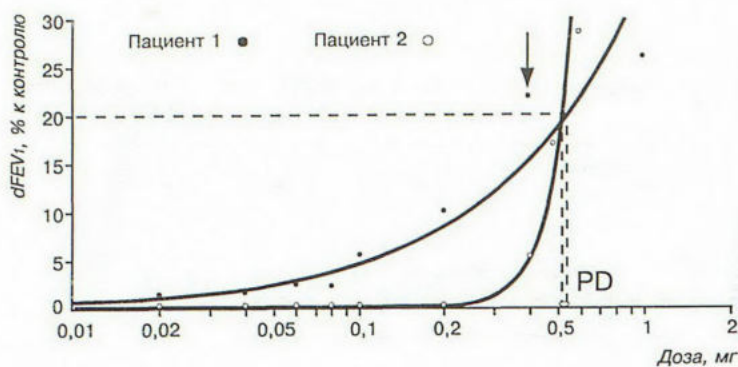


Рис.2. Возможные формы кривой доза-эффект (по реальным данным)

статке действующего стандарта, выявить который нам позволила найденная закономерность.

На рис.2 представлены две реальные кривые, которые иллюстрируют довольно частую практическую ситуацию. Провокационные дозы при тестировании двух разных пациентов практически совпадают при том, что формы кривых доза-эффект существенно разнятся. Стандарт в этом случае предписывает одинаковую интерпретацию полученных результатов. Между тем очевидно, что при этом теряется информация о механизме, а возможно, и причине развития синдрома гиперреактивности. Из рисунка видно, что форма кривых определяется различным соотношением фаз накопления и отклика, а точнее положением границы фаз вдоль оси абсцисс, и определение координат этой характерной точки дает новую дополнительную информацию о характере бронхоконстрикторного ответа на провокацию.

Существует еще один важный момент. Серийные исследования показывают, что форма кривой доза-эффект при повторных провокациях у одного и того же больного сохраняется. Изменение формы кривой является следствием терапевтического вмешательства (примеры будут рассмотрены ниже).

Из всего вышесказанного следуют два очень важных практических вывода. Во-первых, форма кривой доза-эффект является индивидуальной характеристикой пациента и должна рассматриваться при анализе результатов тестирования как самостоятельный диагностический признак. Во-вторых, провокационная доза есть интегральная характеристика ответа бронхиального дерева на провоцирующее спазм воздействие, значение которого формируется под влиянием изменения ряда независимых и неучитываемых стандартом параметров. Таким образом, возникают взаимосвязанные задачи:

- описание формы кривой доза-эффект;
- разложение результирующего показателя PD на независимые составляющие, каждая из которых несла бы самостоятельную дополнительную информацию.

Разделение понятий "чувствительность" и "реактивность" бронхиального дерева. В физиологии существует понятие чувствительность к воздействию.

Адаптируя это понятие к рассматриваемой проблеме, определим чувствительность бронхиального дерева как способность воспринимать раздражающее действие медиатора в качестве стимула для запуска ответной констрикторной реакции. Соответственно, мерой, или *порогом чувствительности* будет запускаящее реакцию количество (доза) медиатора. Очевидно, что признаком повышения чувствительности будет снижение пороговой дозы. Такому определению чувствительности в нашем случае полностью соответствует наличие фазы накопления на кривой доза-эффект (рис.3., отрезок АВ), а порогом чувствительности будет служить абсцисса границы фаз накопления и отклика, о которой уже шла речь (рис.3., точка В).

Выделение понятия чувствительности влечет за собой необходимость сужения понятия *реактивность*. Под реактивностью бронхиального дерева будем понимать способность отвечать на сверхпороговый раздражающий стимул развитием констрикторной реакции той или иной интенсивности. Мерило реактивности назовем *скоростью реакции*. На нашем рисунке реактивность бронхиального дерева будет определять участок кривой от порога чувствительности до провокационной дозы (рис.3., отрезок ВС). Признаком повышения реактивности является увеличение скорости реакции.

Таким образом, нам удалось выделить две независимые составляющие бронхоконстрикторного ответа: чувствительность и реактивность бронхиального дерева. Это очень важный момент, так как в современной литературе для описания факта снижения провокационной дозы используют как термин "гиперчувствительность" ("hypersensitivity"), так и термин "гиперреактивность" ("hyperreactivity"). Мы уже имеем основание считать оба термина некорректными в отношении данного факта. В англоязычной литературе существует еще один термин "hyperresponsiveness", который, с нашей точки зрения, является наиболее адекватным. К сожалению, русского эквивалента столь же близкого описываемому факту по смыслу и в то же время однозначного в интерпретации до сих пор не существует. Во избежание путаницы понятий предлагаем снижение провокационной дозы обозначать

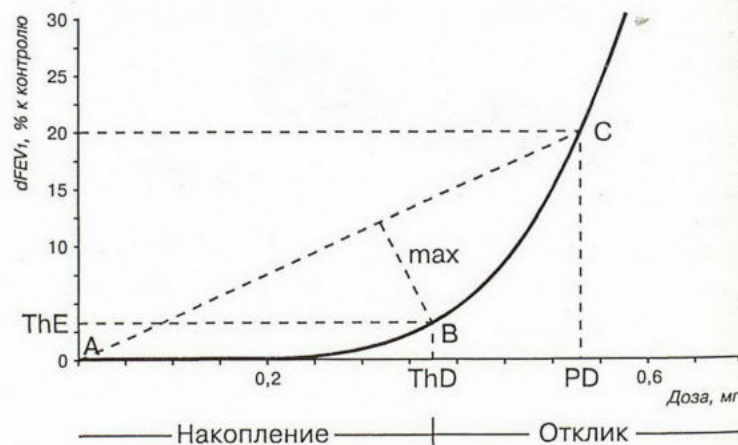


Рис.3. Нахождение порога чувствительности через анализ формы кривой доза-эффект.

РОВАМИЦИН® 3,0 млн МЕ

ИРАМИЦИН



Р 3,0

Устраняет инфекцию дыхательных путей быстро и полностью

**сильное продолжительное
действие в месте
инфекционного поражения**

**великолепные
клинические результаты**

безопасность пациента



Rovamycine
1,5 M.U.I.
spiramycine



RHÔNE-POULENC RORER

117049, Москва, ул. Покровка, д. 45

Тел: (095) 926-57-03, 926-57-11, 926-57-12, 926-57-14

СОСТАВ: 1 таблетка содержит 3 млн МЕ спирамицина. **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА:** РОВАМИЦИН принадлежит к антибиотикам семейства макролидов. К РОВАМИЦИНУ чувствительны следующие микроорганизмы: Streptococcus, Meningococcus, Bordetella pertussis, Corynebacterium diphtheriae, Listeria monocytogenes, Clostridium, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia trachomatis, Legionella pneumophila, Treponema, Leptospira, Campylobacter и Toxoplasma gondii. Умеренно чувствительны: Haemophilus influenzae, Bacteroides fragilis, V. cholerae, Staphylococcus aureus. Устойчивы к РОВАМИЦИНУ Enterobacteriaceae, Pseudomonas. Всасывание препарата происходит быстро (период полуабсорбции составляет 20 минут). После приема внутрь 6 млн МЕ препарата пик его концентрации в крови наблюдается через 1,5-3 ч; период полувыведения составляет приблизительно 8 ч. РОВАМИЦИН не проникает в спинномозговую жидкость, однако хорошо диффундирует в слюну и ткани, а также в молоко матери, в связи с чем применение его кормящими женщинами не рекомендуется. Связывание с белками плазмы слабое и не превышает 10%. Препарат метаболизируется в печени и выводится через желчные протоки, кишечник и почки (10-14%). **ПОКАЗАНИЯ:** Применение РОВАМИЦИНА рекомендовано в оториноларингологии, бронхопульмонологии, стоматологии, гинекологии, при кожных и костных заболеваниях и для лечения простатита, а также для лечения токсоплазмоза, в том числе у беременных женщин. РОВАМИЦИН применяется для профилактики менингококкового менингита среди лиц, контактировавших с больным за 10 дней до его госпитализации, для химиопрофилактики острого суставного ревматизма. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** Аллергия к спирамицину. **ПОБОЧНЫЕ ЯВЛЕНИЯ:** В отдельных случаях отмечается тошнота, диарея, рвота. В редких случаях возможны кожные аллергические реакции, парестезии конечностей, возникающие в процессе инфузии препарата и самопроизвольно исчезающие, редко - флебиты, в исключительных случаях - средней тяжести, требующие отмены терапии. **ОСОБЫЕ ОТМЕТКИ:** У больных с почечной недостаточностью можно не изменять дозировку, так как препарат практически не выводится через почки. Поскольку РОВАМИЦИН проникает в грудное молоко, необходимо прервать кормление грудью. РОВАМИЦИН можно без опасения применять беременным женщинам. **ПРИМЕНЕНИЕ И ДОЗИРОВКА:** Для взрослых дневная доза РОВАМИЦИНА внутрь составляет 6-9 млн МЕ в день за 2-3 приема. **ФОРМА ВЫПУСКА:** Таблетки 1,5 млн МЕ по 16 шт. в упаковке; таблетки 3 млн МЕ по 10 шт. в упаковке; флаконы с лиофилизированным порошком 1,5 млн МЕ для внутривенного введения.

термином *гиперответ*. Мы увидели, что гиперответ бронхиального дерева на провокацию может быть следствием как гиперчувствительности к медиатору (снижение порога чувствительности, рис.2, Пациент 1), так и гиперреактивности (увеличение скорости реакции, рис.2, Пациент 2). Возможно наличие обоих нарушений.

Теперь вернемся к результатам поиска оптимальной аппроксимации результатов провокационного тестирования. Нас будут интересовать те 25% исследований, в которых зависимость доза-эффект оказалась линейной, что на первый взгляд противоречит всем предыдущим рассуждениям. На самом деле линейная зависимость доза-эффект может быть проявлением сверхчувствительности бронхиального дерева, когда самые малые дозы медиатора запускают констрикторную реакцию. Столь же вероятной причиной может быть методическая ошибка, когда на первом шаге провокации больным ингалируется доза медиатора, заведомо превышающая индивидуальный порог чувствительности.

Количественное описание результатов провокационного тестирования. Модификация общего подхода к анализу результатов провокационного теста требует введения адекватных параметрических оценок всех введенных в предыдущем разделе понятий.

Сохраним традиционный показатель PD как интегральную характеристику выраженности бронхоконстрикторного ответа. Кроме того, что провокационная доза является основой сложившихся к настоящему моменту диагностических схем, эта величина еще понадобится нам для дальнейших расчетов. Нахождение ее не представляет какой-либо сложности при известной форме кривой и заданном достоверном эффекте.

Параметрические оценки, выведенные из анализа формы кривой доза-эффект. Задача подбора адекватного параметрического эквивалента понятию чувствительность представляет наибольший теоретический и практический интерес. Согласно принятому нами определению, порог чувствительности разделяет фазы пассивного накопления действующей дозы медиатора и развития бронхоконстрикторной реакции. Абсциссу характерной точки, отвечающей данному определению, назовем ThD (*Threshold Dose*, пороговая доза), а ординату — ThE (*Threshold Effect*, пороговый эффект). Параметр ThD по определению является наиболее адекватной оценкой порога чувствительности. Очевидно, что найден он может быть лишь при условии компьютерной обработки результатов провокационного тестирования и аппроксимации реальных данных нелинейной функцией.

Конкретных алгоритмов поиска интересующей нас характерной точки кривой доза-эффект может быть множество и выбор составляет творческую задачу программиста. В своей работе мы использовали простой и эффективный алгоритм, наглядное объяснение которого содержится в рис.3. Соединив отрезком прямой точки A (0,0) и C (провокационная доза, достоверный эффект), мы увидим, что интересующая нас граница фаз (точка B) может быть отождествлена с наиболее удаленной от

выстроенного отрезка точкой кривой доза-эффект. Об адекватности такого алгоритма свидетельствуют результаты экспертного анализа: в 98% испытаний (общим числом 56) местонахождение точки, соответствующей порогу чувствительности и найденной по представленному алгоритму, совпадало с мнением троих независимых медицинских экспертов.

Оценкой реактивности может служить средняя скорость приращения эффекта при увеличении действующей дозы медиатора на 1 мг на участке кривой от порога чувствительности до провокационной дозы. Назовем этот показатель MEI (*Medium Effect Increment*) и будем рассчитывать его как

$$MEI = \frac{\text{достоверный эффект} - \text{пороговый эффект}}{\text{провокационная доза} - \text{пороговая доза}} (\% / \text{мг})$$

Величина, обратная MEI, будет показывать, на сколько нужно увеличить дозу медиатора, чтобы добиться усиления эффекта на 1%. Назовем эту характеристику Is (*Inertness*, инертность).

Особо отметим, что параметры ThD, MEI и Is являются оценками результатов провокационного тестирования вне зависимости от избранного оценочного показателя ФВД.

Параметрические оценки, выведенные на основе воспроизводимости показателей ФВД. Следующие общие рассуждения подвели нас к использованию еще одной оценки порога чувствительности. Для каждого параметра ФВД существует предел естественных колебаний значений, который можно определить при многократном измерении в одинаковых условиях и узком временном диапазоне. Этот предел называется воспроизводимостью. Изменение оценочного показателя в ходе провокационных тестов в пределах воспроизводимости следует рассматривать как зашумление базового уровня этого показателя и интерпретировать как отсутствие бронхоконстрикторной реакции. Оценкой чувствительности станет в таком случае доза медиатора, выводящая показатель ФВД за пределы его естественной воспроизводимости.

Нами было проведено специальное исследование с целью определения воспроизводимости наиболее часто используемых для оценки результатов провокационных тестов показателей ФВД. Девяти пациентам с различной степенью выраженности обструкции дыхательных путей были проведены многократные замеры (5 исходных измерений и 5 измерений после ингаляции бронхолитика) следующих показателей ФВД: объем форсированного выдоха за первую секунду (FEV₁), максимальная скорость выдоха на уровне 50% форсированной жизненной емкости (MEF₅₀) и общее сопротивление дыхательных путей (R_{10t}).

По результатам пяти измерений рассчитывалось среднее значение показателя и процент отклонения от среднего реально полученных данных. Максимальное отклонение у конкретного пациента рассматривалось как индивидуальная воспроизводимость. Во втором столбце табл.2 представлены результаты статистического анализа индивидуальных воспроизводимостей. Поскольку измерения показателей ФВД у каждого

Таблица 2

Результаты анализа воспроизводимости оценочных показателей ФВД

Показатель	Индивидуальная воспроизводимость %, (n=18).	Групповая воспроизводимость %, (n=90).	Оценка чувствительности
FEV ₁	3,7±2,0	5	PD ₅ FEV ₁
R _{tot}	16,9±8,1	22	PD ₂₅ R _{tot}
MEF ₅₀	10,6±2,6	15	PD ₁₅ MEF ₅₀

пациента проводились дважды в разных условиях (до и после бронходилататора), размер выборки удвоился.

Третий столбец табл.2 представляет результаты анализа групповой воспроизводимости показателей ФВД. Все полученные отклонения от среднего по всем пациентам были включены в единую выборку (n=9×5×2) с последующим построением гистограмм распределения. Диапазон включенных в анализируемую выборку значений разбивался на однопроцентные интервалы, поскольку 1% — удовлетворяющая нас точность оценки. Затем подсчитывалась частота попадания отклонений в каждый интервал разбиения. При анализе гистограмм два рядом стоящих "пустых" интервала указывали на границу, разделяющую выборку на действительные и казуистичные значения. В качестве групповой воспроизводимости принималась верхняя граница крайнего правого интервала действительных значений. Эти данные совпадают (по FEV₁) или очень близки опубликованным результатам исследования здоровых людей [6,7].

Четвертый столбец таблицы итожит полученные результаты. В нем содержатся предлагаемые к использованию оценки порога чувствительности.

В ходе специального исследования результаты провокационного тестирования 12 пациентов анализировались по расширенной схеме с расчетом ThD, PD₅FEV₁, PD₁₅MEF₅₀ и PD₂₅R_{tot}. Перекрестное сравнение значений пороговых доз, полученных с помощью трех последних оценок, не выявило статистически досто-



Рис.4. Оценка порога чувствительности по воспроизводимости показателя ФВД.



Рис.5. Оценка чувствительности при линейной аппроксимации реальных данных.

верных различий между ними, что косвенно свидетельствует об их адекватности. Попарное сравнение значений ThD — PD₅FEV₁ и ThD — PD₁₅MEF₅₀ также не выявило достоверных статистических различий. Это уже прямое доказательство адекватности. Оценка PD₂₅R_{tot} значимо превышала значение ThD. Анализ причин такого несоответствия привел к однозначному выводу о некорректности сравнения индивидуального значения ThD со значением статистически выведенной характеристики PD₂₅R_{tot} в условиях низкой воспроизводимости и высокой изменчивости оценочного показателя R_{tot}.

Тот факт, что показатель FEV₁ является наиболее воспроизводимым и обладает наименьшей индивидуальной изменчивостью, позволяет считать его наилучшим при анализе результатов провокационных тестов, а показатель PD₅FEV₁ адекватной и наиболее доступной оценкой порога чувствительности (рис.4).

Для описания реактивности дыхательных путей можно воспользоваться коэффициентом линейной регрессии SLOPE, также ограничив при этом интервал построения участком кривой от порога чувствительности до провокационной дозы.

Способ оценивания результатов провокационного тестирования на основе воспроизводимости показателей ФВД не требует специальной компьютерной обработки данных и, что очень важно с практической точки зрения, не отвергает линейную зависимость доза-эффект. Чтобы использовать это несомненное преимущество можно рекомендовать включать в обработку результатов тестирования только данные с эффектом, превышающим уровень воспроизводимости оценочного показателя ФВД. Тогда простая линейная аппроксимация реальных данных позволит получить оценки чувствительности и реактивности бронхиального дерева (рис.5). Значение свободного члена уравнения линейной регрессии будет оценкой чувствительности, обозначим ее как PD_{line}. Соответственно, коэффициент линейной регрессии будет служить оценкой реактивности.

Из всех предложенных оценок чувствительности PD_{line} является наименее адекватной, но вполне приемлемой для рутинного использования. Кроме того, она

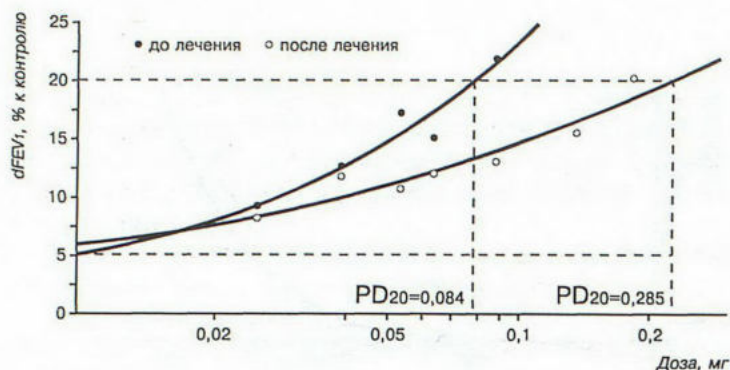


Рис.6. Динамика кривой доза-эффект пациента 3. на фоне ингаляционной терапии липином.

также как ThD не зависит от выбора оценочного показателя ФВД.

Примеры практического применения нового способа оценки результатов провокационных тестов. Для обработки результатов провокационных тестов была написана компьютерная программа, реализующая обсуждаемый в данной статье подход. Программа выстраивает кривую "доза-эффект" бронхоконстрикторной реакции по любому мониторируемому показателю (FEV_1 , MEF_{50} , R_{tot} , SR_{tot} , G_{tot} , SG_{tot}), рассчитывает общую введенную, провокационную и пороговую дозы, среднюю скорость приращения эффекта. Пороговая доза оценивается параметрами ThD, PD (воспроизводимость) и PD_{line} . Результаты провокационного теста представляются в табличном и графическом виде на экране. Возможно копирование экранного изображения на печатающее устройство.

Программа была задействована в испытаниях таких отечественных препаратов, как Тривентол, Трувент, Липин, широко использовалась в рутинных исследованиях для диагностики синдрома гиперреактивности дыхательных путей.

В ходе испытаний липосомального препарата ЛИПИН было показано его корректирующее влияние на проявление синдрома гиперреактивности. У всех пациентов достоверно увеличилась провокационная доза. Средний прирост $PD_{20}FEV_1$ составил 134%. Эффект достигался в основном за счет снижения реактивности дыхательных путей. Средняя скорость приращения

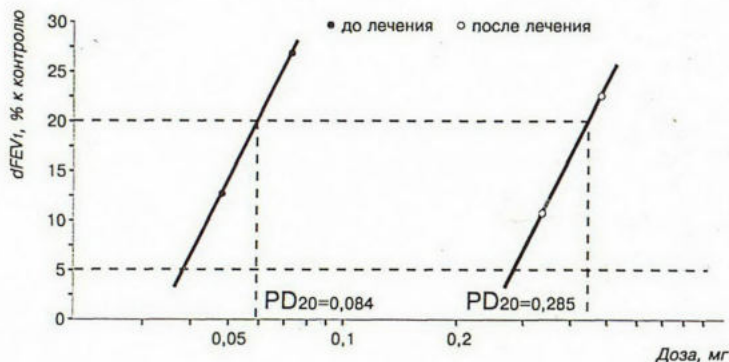


Рис.7. Динамика кривой доза-эффект пациента Л. на фоне ингаляционной терапии тривентолом.

эффекта в интервале доз от порога чувствительности до провокационной уменьшилась на 40%. Тенденция к снижению чувствительности не имела статистической значимости [2]. Именно эти результаты позволили отвергнуть гипотезу "пассивного" механизма действия данного препарата, которая объясняла терапевтический эффект исключительно образованием надэпителиальной выстилки, механически препятствующей воздействию медиатора на бронхиальную стенку. Рис.6 иллюстрирует изменение формы кривой доза-эффект на фоне терапии Липином.

В ходе испытаний отечественного м-холинолитического препарата ТРОВЕНТОЛ также была показана его высокая эффективность при коррекции синдрома гиперреактивности [1]. Провокационная доза в среднем увеличилась на 185%. Для большинства пациентов это означало полную коррекцию синдрома. Причем столь мощное терапевтическое действие обеспечивалось влиянием препарата исключительно на чувствительность бронхиальной стенки. Пороговая доза после одноразовой ингаляции Тривентола (40 мкг) в среднем увеличивалась на 265%. Рис.7 демонстрирует типичный сдвиг кривой доза-эффект вправо без изменения ее формы на фоне терапии Тривентолом. Приведенные данные были получены в ходе провокаций карбахолином. Несколько неожиданным оказалась неэффективность препарата при гистаминовой провокации. Подобный результат позволяет рассматривать отечественный препарат как преимущественно протективное средство, селективное в отношении ацетилхолиновых рецепторов бронхоконстрикции. Клинические наблюдения подтвердили сделанные в ходе провокационных тестов выводы.

Рассмотренные выше примеры подтверждают существование двух независимых механизмов формирования синдрома гиперреактивности бронхов и демонстрируют высокую надежность предлагаемого способа их дифференцировки.

Оптимизация протокола исследования. Применение предлагаемого способа оценки результатов провокационных тестов с целью автономного анализа составляющих бронхоконстрикторного ответа требует соблюдения некоторых правил и методических рекомендаций.

— Оценка порога чувствительности по результатам провокационных тестов возможна лишь при использовании технических средств, распыляющих медиатор

Т а б л и ц а 3

Значения порога чувствительности к основным провокационным агентам у призывников по оценке PD_5FEV_1

Показатели, мг	Карбахолин, n=9	Гистамин, n=8
Минимальное значение	0,004	0,015
Максимальное значение	0,093	0,463
Среднее значение ± стандартное отклонение	0,034±0,031	0,112±0,151

Альдецин

(бекламетазон дипропионат)

аэрозоль



*Ключ
к новым успехам
в лечении
бронхиальной
астмы
и аллергического
ринита*

**Беклометазон
включен
Всемирной организацией
здравоохранения
в Консенсус
по лечению бронхиальной
астмы (1993 г.)
и аллергического
ринита (1994 г.)**



Шеринг-Плау/США

Россия, 121019, г. Москва, Хлебный пер., 19.

Телефон: (095) 291-74-30.

Факс: (095) 291-50-60.

Тел. в С.-Петербурге: (812) 290-97-86.

Тел. в Алматы: (327-2) 30-18-22.

Тел. в Киеве: (044) 212-37-74.

Тел. в Минске: (017-2) 23-85-49.

Тел. в Ташкенте: (371-2) 68-34-66.

Тел. в Пензе: (841-2) 66-51-57.

Тел. в Новосибирске: (3832) 26-26-21.

Тел. в Екатеринбурге: (3432) 32-48-59.

Тел. в Самаре: (8462) 22-68-46.

Тел. во Владивостоке: (4238) 22-37-62.

Тел. в Воронеже: (0732) 27-66-85

на вдохе. Только в этом случае возможен расчет кумулятивной дозы.

- Для оценки порога чувствительности с помощью параметра ThD протокол тестирования следует планировать так, чтобы серия ингаляций аэрозоля медиатора состояла не менее чем из пяти шагов, причем максимальное число точек должно приходиться на начальный отрезок кривой доза—эффект до достижения возможной пороговой дозы. Для построения завершающего отрезка кривой в силу его практической линейности достаточно всего двух точек. Соблюдение этой рекомендации позволит избежать получения ложно линейной зависимости доза—эффект. В табл.3 мы приводим значения PD_{5FEV_1} по 12 пациентам для ориентации практических врачей в возможных пределах изменения порога чувствительности.
- Для оценки порога чувствительности с помощью параметра PD_{line} в обработку результатов тестирования следует включать только данные с эффектом не ниже уровня воспроизводимости оценочного показателя ФВД. Планирование протокола тестирования упрощается за счет использования уже на первом шаге растворов медиатора более высокой концентрации по сравнению с требованиями стандарта. Необходимое количество шагов — не менее трех, при этом не обязательно добиваться достижения достоверного эффекта.
- При использовании показателя R_{tot} в качестве оценочного в протокол провокационного тестирования необходимо включать дополнительный шаг для определения индивидуальной воспроизводимости данного показателя ФВД и полученное значение использовать для нахождения порога чувствительности.
- Поскольку все расчеты и построения при использовании данной методики тестирования основаны на кумулятивном эффекте, время экспозиции между очередной ингаляцией и контролем ФВД должно зависеть от используемого медиатора. Сам ацетилхолин быстро распадается в дыхательных путях под действием холинэстеразы, поэтому экспозицию при его применении сводят к нулю. Более стойкие его производные карбахолин и метахолин позволяют доводить экспозицию до 3 минут, что обеспечивает развитие максимальной реакции на ингаляцию. Контроль функции внешнего дыхания после ингаляции раствора гистамина следует проводить через 1 минуту.

Как обычно, решение какой-то проблемы влечет за собой постановку еще более сложных задач. Что такое бронхиальная астма? Можно ли ставить этот диагноз на основании данных провокационных тестов в период ремиссии? Можно ли отождествлять этот диагноз с гиперреактивностью или гиперчувствительностью либо для постановки данного диагноза необходимо оба патологических свойства? Существует ли четкая зависимость между выраженностью клинических проявлений бронхиальной астмы и величинами оценочных показателей провокационных тестов? Все эти вопросы становятся актуальными и требуют ответа.

Использование предлагаемого подхода в клинической практике открывает перспективу дифференциальной диагностики астмы и группы риска, астмы и хронического обструктивного бронхита в период ремиссии.

Уже очевидна клиническая значимость полученных результатов при подборе оптимальной индивидуальной терапии как на стадии выбора базового препарата, так и при назначении дозировок на основании знания преимущественного механизма действия лекарственных средств и ведущего патогенетического звена в развитии синдрома гиперреактивности у конкретного пациента.

ЛИТЕРАТУРА

1. Масуев К.А., Сиротин Е.А., Лимаренко Е.А., Чучалин А.Г. Коррекция синдрома гиперреактивности бронхов с помощью препарата Липин // Пульмонология.— 1992.— № 3.— С.68—71.
2. Сиротин Е.А., Лимаренко Е.А. Влияние различных доз Тривентола на бронхоспазм, индуцированный карбахолом и гистамином // Всесоюзный конгресс по болезням органов дыхания, 2-й: Сборник резюме.— Челябинск, 1991.— С.256.
3. Руководство по болезням органов дыхания / Под ред. Н.Р.Палеева.— М., 1989.
4. Руководство по клинической физиологии дыхания / Под ред. Л.Л.Шика, Н.Н.Канаева.— М., 1980.
5. Стандартизация тестов исследования легочной функции // Пульмонология.— 1993.— Приложение.
6. Asthma / Ed. T.J.H.Clark, S.Godfrey.— London, 1978.
7. Cardiopulmonary Exercise (epx) Testing in Heart and Lung Disease / Ed. J.B.West.— Baltimore, 1986.
8. Pulmonary Function Testing: Indications and Interpretations (A Project of California Thoracic Society) / Ed. A.F.Wilson.— Orlando, 1984.
9. Standartized lung function testing / Ed. Ph.H.Quanjer // Bull. Eur. Physiopathol. Respir.— 1983.— Vol.19, Suppl.5.

Поступила 10.08.95.