

*Гарас М. Н.,
асистент кафедри педіатрії та дитячих інфекційних хвороб
Буковинського державного медичного університету*

ДІАГНОСТИЧНА ЦІННІСТЬ ПОКАЗНИКІВ ЛАБІЛЬНОСТІ БРОНХІВ У ВИЯВЛЕННІ ФЕНОТИПУ ТЯЖКОЇ АСТМИ

Анотація. Одним із аспектів недостатнього контролю бронхіальної астми є її фенотипова неоднорідність. Зокрема, виділяють фенотип тяжкої астми. Оскільки бронхіальна астма характеризується лабільністю бронхів, дослідження вказаних показників може слугувати для діагностики фенотипу тяжкої астми та передбачення досягнення чи втрати контролю над захворюванням. Дана стаття призначена визначенню діагностичної цінності показників лабільності бронхів у виявленні фенотипу тяжкої бронхіальної астми порівняно із середньотяжким варіантом патології у дітей шкільного віку.

Ключові слова: бронхіальна астма, діти шкільного віку, лабільність бронхів

Постановка проблеми. Поряд з тим, що основною метою лікування бронхіальної астми (БА) є досягнення та утримання контролю над симптомами захворювання [1], одним із аспектів недостатнього контролю захворювання є її фенотипова неоднорідність [2]. Водночас ряд авторів [3; 4] у дитячому віці серед вікових, клінічних, патофізіологічних субтипів БА виділяють і окремий фенотип «тяжкої астми».

Щонайменше 10-12% пацієнтів із БА страждають на тяжку форму захворювання, яка не піддається контролю, незважаючи на уникнення контакту з тригерними чинниками навколишнього середовища, проведення адекватної терапії та оптимальне дотримання режиму лікування [5]. Відносно невелика частка хворих із рефрактерною до терапії тяжкою БА акумулює на собі 40-50% ресурсів медичної допомоги серед усієї популяції пацієнтів з БА, зумовлюючи непропорційно велику частку витрат закладів охорони здоров'я [6].

Аналіз останніх досліджень і публікацій. Наразі тяжка бронхіальна астма розглядається як результат неадекватно лікованого середньотяжкого варіанту, або ж як окремий фенотип захворювання чи навіть окрема нозологічна форма [7]. Власне фенотипу тяжкої астми притаманні окремі молекулярні особливості запального процесу в дихальних шляхах та, як наслідок, гіперсприйнятливості та лабільності бронхів, вивчення чого допоможе у розробці цільової індивідуалізованої лікувальної програми для дітей, резистентних до терапії [8].

Неоднорідність типових процесів, що супроводжують перебіг БА, зумовлює формування її фенотипів та вимагає диференційованого лікування. [9]. Оскільки характер запалення бронхів виявився несталою особливістю захворювання [10; 11]. Враховуючи сурогатні маркери майбутнього ризику втрати контролю для тяжкого персистування захворювання, доцільно проаналізувати інформативність показників, які відображають генералізованість та зворотність бронхообструкції у відповідь на інгаляційне застосування бронходилататорів, гіперреактивність ДШ та епізодичне обмеження повітряного потоку у відповідь на тригерні стимули [12].

Метою дослідження було визначити діагностичну цінність показників лабільності бронхів у виявленні фенотипу тяжкої бронхіальної астми порівняно із середньотяжким варіантом патології у дітей шкільного віку.

Матеріал та методи. На підставі регламентованих критеріїв [13] сформовано дві клінічні групи спостереження. Першу, основну, клінічну групу (I) сформували 57 дітей із фенотипом тяжкої персистуючою БА. До другої (II) клінічної групи порівняння увійшли 65 пацієнтів із середньотяжким персистуючим перебігом захворювання. За основними клінічними характеристиками групи порівняння були співставленими. У пацієнтів I клінічної групи середня тривалість захворювання сягав $8,0 \pm 0,48$ років, у представників групи порівняння – $6,2 \pm 0,52$ років ($p < 0,05$). Середній вік дітей з фенотипом тяжкої БА склав $12,6 \pm 0,43$ роки, у школярів II клінічної групи – $12,4 \pm 0,45$ роки ($p < 0,05$), хлопчиків у I клінічній групі було 59,6%, серед школярів із середньотяжким перебігом – 63% ($P > 0,05$), в обох групах переважали мешканці сільської місцевості (61,4% та 50,8% у I та II клінічних групах відповідно, $p > 0,05$).

Лабільність бронхів визначали згідно рекомендацій [14-16] шляхом оцінки їх реакції на дозоване фізичне навантаження (ДФН) та інгаляцію β_2 -агоніста короткої дії (200 мкг сальбутамолу), з наступним обчисленням показника лабільності бронхів як суми компонентів – індексів бронхоспазму (ІБС): $ІБС = ((ОФВ_1 \text{ вих.} - ОФВ_1 \text{ після ДФН}) / ОФВ_1 \text{ вих.}) \times 100\%$, та бронходилатації (ІБД): $ІБД = ((ОФВ_1 \text{ після інгал. сальбутамолу} - ОФВ_1 \text{ вих.}) / ОФВ_1 \text{ вих.}) \times 100\%$.

Позитивно вважали бронхомоторну пробу із сальбутамолом із значеннями ІБД більше, ніж на 12% [15]. При вивченні лабільності бронхів відмічено, що в окремих хворих спостерігалось зростання ОФВ1 після дозованого фізичного навантаження (ДФН) і зниження даного показника після інгаляції сальбутамолу, що реєстрували як негативні значення індексів бронхоспазму (ІБС) та бронходилатації (ІБД). Так, у дітей I клінічної групи негативні значення ІБС визначалися у 16,3% випадків, а негативні результати ІБД – у 12,5% спостережень. У групі порівняння вказаний феномен траплявся відповідно у 18,1% та 7,9% хворих. Поява негативних значень вказаних спірометричних індексів відобразилася в тому, що в 5,4% випадків у I клінічній групі та в 7,9% спостережень у групі порівняння показник лабільності бронхів (ПЛБ) також володів негативними значеннями. Оскільки вказана реакція бронхів на ДФН та інгаляцію β_2 -агоніста не може вважатися типовою, такі діти не включалися до аналізу лабільності бронхіального дерева.

Статистичний аналіз отриманих даних проводили з позиції біостатистики [17]. Для оцінки діагностичної цінності тестів визначали їх чутливість, специфічність, передбачувану цінність позитивного та негативного результату з ви-

значенням їх довірчих інтервалів (95% ДІ) та відношення правдоподібності результатів тесту. Оцінка ризику реалізації події проводилася з урахуванням вірогідності величин відносного ризику, співвідношення шансів та посттестової ймовірності, а також визначення їх довірчих інтервалів [18].

Виклад основного матеріалу. У табл.1. наведені показники лабільності бронхів у дітей груп порівняння у відповідь на ДФН (ІБС) та інгаляцію салбутамолу (ІБД), а також середні значення інтегративного показника лабільності бронхів (ІЛБ).

Таблиця 1

Показники лабільності бронхів у школярів клінічних груп (M±m)

Клінічні групи		К-сть дітей	Індекс бронхоспазму, %	Індекс бронходилатації, %	Показник лабільності бронхів, %
I	Діти з тяжкою БА	42	8,9±1,49	13,9±1,80	22,8±2,36
II	Діти з середньотяжкою БА	49	8,0±1,32	9,1±1,18	15,9±1,74
P			>0,05	<0,05	<0,05

Попри відсутність вірогідних відмінностей у середніх показниках ІБС у дітей груп порівняння, у хворих на тяжку БА спостерігалася тенденція до виразнішого бронхоспазму після ДФН. Так, значення даного індексу, що перевищували 10%, реєструвалися у 34,1% дітей з тяжкою БА та в 28,5% представників групи порівняння (Pφ>0,05). Виразний бронхоспазм після фізичного навантаження (ІБС>20%) притаманний дітям із тяжким персистуванням захворювання. Так, значення ІБС, що перевищували 20%, у школярів I клінічної групи спостерігалися у 14,6% випадків, а в хворих із середньотяжкою БА – у 9,5% спостережень (Pφ>0,05). Слід відмітити, що в дітей клінічних груп порівняння однаково часто виявлявся незначний бронхоспазм після фізичного навантаження. Так, ІБС менше 5%, траплявся в 46,4% пацієнтів I клінічної групи та у 45,2% представників групи порівняння (Pφ>0,05).

Поряд із вірогідно вищим ІБД у дітей I клінічної групи, встановлено, що виражена бронходилатаційна реакція (ІБД>25%) спостерігалася у 16,7% пацієнтів I клінічної групи та 6,1% представників групи порівняння (Pφ>0,05).

Відмічено, що в пацієнтів із тяжкою БА значення ІЛБ, вищі 30%, спостерігалися у 19,0% випадків, а у представників II клінічної групи – у 10,2% спостережень (Pφ>0,05).

На підставі того, що дітям із БА притаманною є надмірна лабільність бронхів, зокрема сильно виражені реакція на різноманітні бронхоспастичні та бронходилатаційні стимули, видавалося за доцільне визначити та оцінити діагностичну цінність показників, що характеризують

лабільність ДІШ, а саме індексів бронхоспазму та бронходилатації, а також інтегрального ІЛБ.

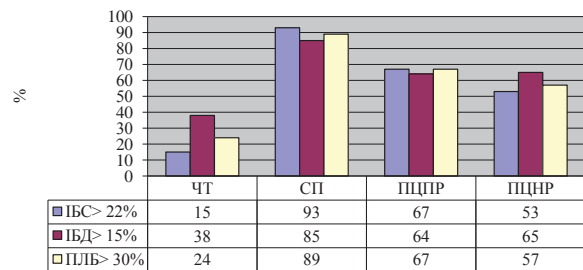


Рис. Діагностична цінність індексів лабільності бронхів у верифікації тяжкої бронхіальної астми

Усі показники лабільності бронхів при зазначених розподільчих точках у підтвердженні тяжкої БА виявилися високоспецифічними, проте низькочутливими з недостатнім рівнем ВР у межах 2,1-2,5 для позитивних результатів тестів та 0,7-0,9 – для їх негативних результатів. Враховуючи наведене вище, можна вважати, що самостійне їх використання з метою скринінгу тяжкої БА є не виправданим. Водночас, при значеннях показників, що перевищували вказані розподільчі точки, посттестова ймовірність виявлення тяжкої астми при використанні ІБС збільшувалася на 18%, зростала на 21% при обчисленні ІБД та на 29% – при вирахуванні ІЛБ.

У табл. 2 наведені показники ризику наявності тяжкої БА з урахуванням показників лабільності бронхів.

Таблиця 2

Індекси лабільності бронхів як показники ризику тяжкої персистуючої бронхіальної астми

Показники лабільності бронхів	Абсолютний ризик	Співвідношення шансів (95% ДІ)	Відносний ризик (95% ДІ)
Індекс бронхоспазму > 22%	0,19	2,2 (0,5-9,5)	1,4 (0,4-5,3)
Індекс бронходилатації > 15%	0,29	3,4 (1,3-8,6)	1,8 (0,9-3,8)
Показник лабільності бронхів > 30%	0,23	2,6 (0,8-8,4)	1,5 (0,6-4,1)

Відмічено, що на найбільший ризик наявності тяжкої БА вказувало виразне збільшення прохідності бронхів після інгаляції сальбутамолу (БД>15%).

Висновки.

1. Дітям із фенотипом тяжкої бронхіальної астми притаманна вірогідно більша лабільність бронхів за рахунок, в основному, вірогідно виразнішої дилатаційної реакції на інгаляцію β2-адреноміметика.

2. Використання індексів лабільності бронхів з метою скринінгу фенотипу тяжкої БА є виправданим лише в комплексі з іншими показниками, що відображують характерні феномени захворювання через значну частку хибнонегативних результатів та недостатній рівень відношення правдоподібності.

Перспективи подальших досліджень полягають у визначенні діагностичної цінності показників, що відображують характерні феномени захворювання – запалення та гіперсприйнятливості бронхів, як ізольовано, так і в комплексі між собою, з метою пошуку інформативних критеріїв у виявленні фенотипу тяжкої БА.

Література:

1. Hedlin G. An update on paediatric asthma / G. Hedlin, J. Konradsen, A. Bush // Eur. Respir. Rev. – 2012. – Vol. 21(125). – P. 175–185.
2. Taylor D.R. Biomarkers in the assessment and management of airways diseases / D.R. Taylor, I.D. Pavord // Postgrad. Med. J. – 2008. – Vol. 84. – P. 628–634.
3. Cluster Analysis and Clinical Asthma Phenotypes / P.Haldar, I.D. Pavord, D.E. Shaw [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2008. – Vol. 178. – P. 218–224.
4. Phenotypic Differences between Pediatric and Adult Asthma / A. Bush, A. Menzies-Gow // The Proceedings of the American Thoracic Society. – 2009. – Vol. 6. – P. 712–719.
5. Levine S.J. Narrative Review: The Role of Th2 Immune Pathway Modulation in the Treatment of Severe Asthma and Its Phenotypes / S.J. Levine, S.E. Wenzel // Annals of Internal Medicine. – 2010. – Vol. 152, № 4. – P. 232–237.
6. Louis R. Severe asthma: how can we differentiate phenotypes? / R. Louis // Swiss. Med. Wkly. – 2009. – Vol. 139. – P. 274–277.
7. Asthma severity in childhood, untangling clinical phenotypes / A. Lang, P. Mowinckel, C. Sachs-Olsen [et al.] // Pediatric Allergy and Immunology. – 2010. – Vol. 21, № 6. – P. 945–953.
8. The molecular phenotype of severe asthma in children / A.M. Fitzpatrick, M. Higgins, F. Holguin [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2010. – Vol. 125. – P. 851–857.
9. A new perspective on concepts of asthma severity and control / D.R. Taylor, E.D. Bateman, L-P. Boulet [et al.] // Eur. Respir. J. – 2008. – Vol. 32. – P. 545–554.
10. Green R.H. Stability of inflammatory phenotypes in asthma / R.H. Green, I. Pavord // Thorax. – 2012. – Vol. 67. – P. 665–667.
11. Sputum inflammatory phenotypes are not stable in children with asthma / L. Fleming, L. Tsartsali, N. Wilson [et al.] // Thorax. – 2012. – Vol. 67. – P. 675–681.

12. Proceedings of the ATS Workshop on Refractory Asthma // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2003. – Vol. 162. – № 6. – P. 2341–2351.
13. Global strategy for asthma management and prevention, update 2012 [Електронний ресурс] / M. FitzGerald, E. D. Bateman, J. Bousquet [et al.] // Режим доступу : www.ginasthma.org.
14. Silverman M. Standardization of exercise tests in asthmatic children / M. Silverman, S.D. Anderson // Arch. Dis. Child. – 1972. – Vol. 47. – P. 882–889.
15. Новик Г.А. Спирометрия и пикфлоуметрия при бронхиальной астме у детей (практика оценки и мониторинга): уч. пособие [под ред. проф. И.М. Воронцова] / Г.А. Новик, А.В. Боричев. – СПб. : ГПМА, 2007. – 68 с.
16. Сидельников В.М. Практическая аллергология детского возраста / В.М. Сидельников, Л.А. Безруков, В.Г. Мигаль. – К. : Здоров'я, 1985. – С. 22–23.
17. Rosner B. Fundamentals of biostatistics, 6-ed. – Belmont : Duxbury Press, 2003. – 682 p.
18. Біостатистика: [за ред. проф. В.Ф. Москаленка]. – К. : Книга плюс, 2009. – 184 с.

Гарас М. Н. Диагностическая ценность показателей лабильности бронхов в выявлении фенотипа тяжелой астмы

Аннотация. Одним из аспектов недостаточного контроля бронхиальной астмы является ее фенотипическая неоднородность, в частности выделяют фенотип тяжелой астмы. Поскольку бронхиальная астма характеризуется лабильностью бронхов, исследование указанных показателей может служить для диагностики фенотипа тяжелой астмы и предсказания достижения или потери контроля над заболеванием. Данная статья предназначена для определения диагностической ценности показателей лабильности бронхов в выявлении фенотипа тяжелой бронхиальной астмы, по сравнению со среднетяжелым вариантом патологии у детей школьного возраста.

Ключевые слова: бронхиальная астма, дети школьного возраста, лабильность бронхов.

Garas M. Diagnostic value of bronchial lability indices in the detection the severe asthma phenotype

Summary. One of the aspect of inadequate asthma control is phenotypic heterogeneity, in particular, detecting a phenotype of severe asthma. Since the asthma is characterized by the bronchial lability, the investigation of parameters can be used to diagnose severe asthma phenotype and predict achievement or loss of disease control. This article is intended to determining the diagnostic value of bronchial lability parameters of the in the detection the severe asthma phenotype compared to moderate variant pathology in schoolchildren.

Key words: bronchial asthma, schoolchildren, bronchial lability.