



## Прогнозування ризику розвитку хронічного бронхіту у підлітків-курців

For cite: Zdorov'ye Rebenka. 2017;12:445-9. DOI: 10.22141/2224-0551.12.4.2017.107624

**Резюме. Мета дослідження** — побудова зручної для застосування в практичній медицині прогностичної моделі ризику розвитку хронічної патології органів дихання у підлітків-курців. **Матеріали та методи.** Проведено обстеження 73 підлітків-курців віком від 14 до 18 років (середній вік —  $16,4 \pm 0,2$  року). Усі обстежені були розподілені на 2 групи: групу 1 становили 36 підлітків-курців із хронічним бронхітом (середній вік —  $16,8 \pm 0,2$  року) та групу порівняння — 37 умовно здорових підлітків-курців (середній вік —  $15,9 \pm 0,2$  року). Нами були вивчені клініко-анамнестичні, функціонально-інструментальні дані (показники спірометрії, рентгенографії органів грудної клітки, рівня оксиду азоту в конденсаті повітря, що видихається, сили дихальних м'язів) та молекулярно-генетичні фактори ризику розвитку хронічної патології органів дихання у підлітків-курців — усього 103 ознаки. Для створення прогностичної моделі ризику розвитку хронічного бронхіту було застосовано метод послідовного (секвенціального) аналізу Вальда та стратегію Байєса. **Результати.** Принцип роботи з математичною моделлю прогнозу ризику розвитку хронічної патології органів дихання у підлітків-курців полягає у підсумуванні діагностичних коефіцієнтів (ДК), що відповідають виявленим у пацієнта ознакам. При сумі ДК +13 діагностують розвиток хронічного бронхіту у підлітків-курців із вірогідністю помилки  $\leq 5\%$  ( $p < 0,05$ ); при сумі +20 вірогідність прогнозу становить 99% ( $p < 0,01$ ). **Висновки.** Розроблений нами алгоритм прогнозування ризику розвитку хронічного бронхіту у підлітків-курців буде сприяти ранньому виявленню груп пацієнтів високого ризику з формування даної патології для проведення персоналізованих профілактичних заходів, що дозволить практичним лікарям запобігати хронізації патологічного процесу та покращувати якість життя.

**Ключові слова:** підлітки-курці; хронічний бронхіт; прогнозування

### Вступ

Хронічна патологія органів дихання у дітей і підлітків є однією з актуальних у сучасній пульмонології. Це обумовлено високою поширеністю захворювання та можливою трансформацією у хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) дорослих [1, 2, 5, 7]. Хронічний бронхіт (ХБ) належить до мультифакторних захворювань, у патогенезі якого задіяна велика кількість як зовнішніх, так і внутрішніх (генетична схильність) факторів [1–6]. Одним з основних зовнішніх факторів ризику розвитку хронічної патології органів дихання в дитячому та підлітковому віці є тютюнокуріння [2, 3]. Залежно від тривалості й інтенсивності куріння

в бронхолегеневій системі спостерігаються зменшення числа війок миготливого епітелію слизової оболонки бронхів, гіперплазія слизових залоз у гловних бронхах; розвиток мукоциліарної недостатності, запальні зміни епітелію та фіброз у дрібних бронхах; гіпертрофія м'язів бронхіальної стінки. Вільні радикали, що містяться в тютюновому димі, порушують рівновагу в системі «оксиданти — антиоксиданти» та сприяють розвитку оксидативного стресу в дихальних шляхах. Оксидативний стрес призводить до імунних порушень, порушення скорочувальної функції гладкої мускулатури бронхів, зміни функції  $\beta$ -адренорецепторів. Наслідком оксидантного стресу є формування гіперреактив-

ності бронхів, що зумовлює виникнення бронхіальної обструкції при гострому бронхіті у курців [3, 5]. Крім того, велике значення в формуванні ХБ надається анте- та перинатальним факторам. Доведена прогностична інформативність таких анамнестичних даних, як обтяжений акушерський анамнез (загроза передчасних пологів, гестози I та II половини вагітності, внутрішньоутробне інфікування), асфіксія, народження дитини шляхом кесарева розтину, низька маса тіла при народженні, недоношеність, тривала киснева терапія в неонатальному періоді [1, 4, 5].

Важливим внутрішнім фактором ризику розвитку хронічних захворювань органів дихання є генетична схильність, з якою тісно пов'язані особливості імунологічної реактивності, росту та розвитку легень. На сьогодні доведена роль гена матриксної металопротеїнази 1 (MMP-1) та I фази біотрансформації ксенобіотиків CYP1A1 у розвитку ХОЗЛ у дорослих [6]. Кожна окремо взята ознака неспецифічна і може зустрічатися при різноманітній соматичній патології. Оцінка сумарного впливу найбільш вагомих чинників дозволить виявити дітей і підлітків, які мають високий ризик виникнення хронічного бронхіту, та своєчасно проводити превентивні заходи.

Зберігає свою актуальність прогнозування ризику розвитку ХБ у дитячому та підлітковому віці у світлі значного зростання поширеності несприятливих соціальних, екологічних, професійних і біологічних факторів, з одного боку, і гіподіагностики даного захворювання за рахунок невираженої клінічної картини — з іншого [7–10].

**Мета дослідження** — побудова зручної для застосування в практичній медицині прогностичної моделі ризику розвитку хронічного запального процесу в бронхах у підлітків-курців.

## Матеріали та методи

Проведено обстеження 73 підлітків-курців віком від 14 до 18 років (середній вік —  $16,4 \pm 0,2$  року). Усі обстежені були розподілені на 2 групи: групу I становили 36 підлітків-курців із ХБ (середній вік —  $16,8 \pm 0,2$  року) та групу порівняння — 37 умовно здорових підлітків-курців (середній вік —  $15,9 \pm 0,2$  року).

Нами вивчені клініко-анамнестичні, функціонально-інструментальні дані (показники спірометрії, рентгенографії органів грудної клітки, рівня оксиду азоту (NO) в конденсаті повітря, що видихається, сили дихальних м'язів) та молекулярно-генетичні фактори ризику формування хронічної патології органів дихання у підлітків-курців. Дослідження включало збір анамнезу й об'єктивне обстеження. У курящих підлітків вивчався статус тютюнокуріння як фактор ризику розвитку захворювання з розрахунком індексу курця (кількість викурених за день сигарет  $\times$  12 місяців у році, які підліток курил) та показника пачка/роки (кількість викурених за день сигарет  $\times$  кількість років курін-

ня/20). Спірометричні вимірювання здійснювалися на сучасному спірографі MicroLab 3500 MK8 (Великобританія) за загальноприйнятою методикою з визначенням загальновідомих швидкісних та об'ємних показників, зокрема об'єму форсованого видиху за першу секунду ( $FEV_1$ ), форсованої життєвої ємності легень (FVC), співвідношення  $FEV_1/FVC$ , пікової експіраторної швидкості видиху. Силу дихальних м'язів у вигляді максимального інспіраторного тиску на рівні ротової порожнини (MIP), максимального експіраторного тиску на рівні ротової порожнини (MEP) визначали за допомогою запатентованого нами пристрою для визначення тиску повітря у дихальних шляхах людини (патент № 101755, UA Україна). Концентрацію NO в конденсаті повітря, що видихається, визначали за допомогою апарата Niox Mino (Aerocrine, Швеція). Рентгенограми органів грудної клітки оцінювались з урахуванням наявності порушень повітряності легень, деформації бронхосудинного рисунку, ущільнення коренів легень. Молекулярно-генетичні дослідження проводились в Інституті спадкової патології АМН України.

Статистична обробка результатів дослідження проводилась за загальноприйнятою методикою із застосуванням персонального комп'ютера в пакеті програм Statistica 6.0. Для створення прогностичної моделі прогнозу розвитку хронічного бронхіту було застосовано метод послідовного (секвенціального) аналізу Вальда та стратегію Байєса з оцінкою показника відношення шансів та інформативності ознак за розрахованою мірою Кульбака (I).

## Результати та обговорення

Розробка прогностичної таблиці включала три етапи:

— I етап — дослідження ймовірності ознак у підлітків-курців із хронічною патологією органів дихання і групи порівняння, розрахунок діагностичних коефіцієнтів (ДК) та визначення інформативності кожної ознаки (I);

— II етап — складання діагностичних таблиць, у які включали тільки ті ознаки, що мали високу інформативність. Інформативними вважали ознаки з коефіцієнтом  $I \geq 0,5$ ;

— III етап — вибір діагностичних порогів (суми діагностичних коефіцієнтів), що дозволяють спрогнозувати ризик розвитку хронічного бронхіту у підлітків-курців.

Попередньо нами були проаналізовані 103 прогностичних показники. Потім малоінформативні ознаки були виключені з роботи. Після чого відібрано дев'ятнадцять діагностично значущих показників: токсикоз ( $I = 0,80$ ), загроза передчасних пологів ( $I = 1,40$ ), анемія ( $I = 1,10$ ), гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ) ( $I = 1,56$ ) та тютюнокуріння матері ( $I = 2,88$ ) під час вагітності, недоношеність ( $I = 2,49$ ); пасивне тютюнокуріння ( $I = 1,98$ ), стаж активного тютюнокуріння підлітка більше 3 років ( $I = 3,19$ ), викурювання підлітком більше 10 сигарет

на добу ( $I = 0,52$ ), індекс курця більше 120 ( $I = 1,59$ ) та показник пачка/роки більше 2 ( $I = 4,76$ ); зниження показників  $FEV_1$  ( $I = 1,42$ ), МЕР ( $I = 2,50$ ) та МІР ( $I = 6,15$ ) менше від 80 % від норми; рівень NO у конденсаті повітря, що видихається, від 5 до

7 ppb ( $I = 2,00$ ), посилення бронхосудинного рисунку ( $I = 3,88$ ) та розширення й ущільнення коренів легень ( $I = 0,68$ ) за даними рентгенографії; генотип 2G/2G гена MMP-1 ( $I = 3,59$ ) і генотип TC гена CYP1A1 ( $I = 1,73$ ) (табл. 1).

**Таблиця 1. Діагностична таблиця прогнозування ризику розвитку хронічної патології органів дихання у підлітків-курців**

Діагностична ознака	Градація ознаки	ХБ	
		ДК	I
Токсикоз	Так Ні	+3,6 -1,9	<b>0,80</b>
Загроза передчасних пологів	Так Ні	+8,0 -2,7	<b>1,40</b>
Анемія у матері під час вагітності	Так Ні	+7,8 -1,3	<b>1,10</b>
ГРВІ під час вагітності	Так Ні	+10,0 -1,4	<b>1,56</b>
Тютюнокуріння матері під час вагітності	Так Ні	+10,0 -2,8	<b>2,88</b>
Недоношеність	Так Ні	+10,7 -4,9	<b>2,49</b>
Пасивне тютюнокуріння	Так Ні	+2,6 -7,0	<b>1,98</b>
Стаж тютюнокуріння більше 3 років	Так Ні	+7,7 -4,1	<b>3,19</b>
Кількість викурених за день сигарет	> 10 < 10	+4,4 -1,0	<b>0,52</b>
Індекс курця	> 120 100–120 < 100	+4,3 +2,2 -4,8	<b>1,59</b>
Показник пачка/роки	> 2 1–2 < 1	+6,1 +3,2 -11,0	<b>4,76</b>
$FEV_1 < 80\%$	Так Ні	+7,0 -1,9	<b>1,42</b>
МЕР < 80 %	Так Ні	+8,2 -2,9	<b>2,50</b>
МІР < 80 %	Так Ні	+8,3 -8,2	<b>6,15</b>
NO, ppb	5–7 8–10	+4,2 -5,2	<b>2,00</b>
Посилення бронхосудинного рисунку	Так Ні	+7,3 -5,4	<b>3,88</b>
Розширення та ущільнення коренів легень	Так Ні	0 -3	<b>0,68</b>
MMP-1	2G/2G 1G/2G 1G/1G	+9,3 -3,1 -5,9	<b>3,59</b>
CYP1A1	TC TT	+7,6 -2,4	<b>1,73</b>

**Примітка:** жирним шрифтом виділені інформативні значення ознаки при ДК  $\geq 2,0$  і коефіцієнті інформативності  $\geq 0,5$ .

Принцип роботи з математичною моделлю прогнозу ризику розвитку хронічної патології органів дихання у підлітків-курців полягає у підсумуванні діагностичних коефіцієнтів, що відповідають виявленим у пацієнта ознакам. При сумі ДК +13 діагностують розвиток хронічного бронхіту у підлітків-курців з вірогідністю помилки  $\leq 5\%$  ( $p < 0,05$ ); при сумі +20 вірогідність прогнозу становить 99% ( $p < 0,01$ ). При сумі –13 приймається гіпотеза щодо відсутності хронічного запалення в бронхолегеневій системі з імовірністю помилки  $\leq 5\%$  ( $p < 0,05$ ); при сумі –20 імовірність помилки становить  $\leq 1\%$  ( $p < 0,01$ ).

## Висновки

Таким чином, нами визначено високоінформативні клініко-анамнестичні, функціонально-інструментальні та молекулярно-генетичні предиктори формування хронічної патології органів дихання у підлітків-курців.

Ми вважаємо, що розроблений нами алгоритм прогнозування ризику розвитку хронічного бронхіту у підлітків-курців буде сприяти ранньому виявленню груп пацієнтів високого ризику щодо формування даної патології для проведення персоналізованих профілактичних заходів, що дозволить запобігти хронізації патологічного процесу та покращити якість життя.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

## References

1. Duka KD, Il'chenko SI, Duka IG. Modern aspects of chronic bronchial inflammation in childhood and ways to prevent. *Sovremennaja pediatrija*. 2012;3(43):69-71. (In Ukrainian).
2. Troutsova ES, Sagitova GR, Khasyanov EA. Problems of chronic bronchopulmonary diseases in adolescents. *Vestnik sovremennoj klinicheskoy mediciny*. 2009;3:37-9. (In Russian).
3. Skachkova MA, Nikitina OV, Chainikova IN, Karpova EG, Abubakirova AV, Tarasenko NF. Smoking as risk factor for development diseases of the respiratory tract in children and teenagers. *Orenburgskij medicinskij vestnik*. 2015;2(10):35-8. (In Russian).
4. Antonov NS, Sakharova GM, Mokina NA, Saraeva NI, Donitova VV. A comparative analysis of risk factors of respiratory disorders in adolescents. *Russian Pulmonology*. 2011;(4):44-8. doi: 10.18093/0869-0189-2011-0-4-44-48. (In Russian).
5. Bataev K, Dadaev M. Chronic obstructive bronchitis: pathogenesis, development factors, pharmacotherapy. *Vrach*. 2013;1:22-4. (In Russian).
6. Dolinshuk LV, Basanets AV, Andrushchenko TA. Genetic aspects of chronic obstructive pulmonary disease development. *Ukrains'kii zhurnal z problem meditsini pratsi*. 2013;1(34):44-56. (In Ukrainian).
7. Ilchenko SI. Forecasting the development of chronic bronchitis in children and adolescents by the method of logistic regression. *Zdorov'ye Rebenka*. 2010;6(27):28-31. (In Ukrainian).
8. Zakharova IA. Prognosis of chronic bronchitis development in young adults. *Sibirskoe medicinskoe obrazovanie*. 2014;6:79-82. (In Russian).
9. Dzyubaylo AV. Prognostication of chronic obstructive pulmonary disease by the indices of external respiration function. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2010;5:609-10. (In Russian).
10. Soloviev KI. Active case finding of chronic nonspecific lung diseases by screening. *Vestnik sovremennoj klinicheskoy mediciny*. 2012;2:30-4. (In Russian).

Отримано 19.05.2017 ■

Ильченко С.И., Фиалковская А.А.

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепр, Украина

## Прогнозирование риска развития хронического бронхита у подростков-курильщиков

**Резюме. Цель исследования** — создание удобной для использования в практической медицине прогностической модели риска развития хронической патологии органов дыхания у подростков-курильщиков. **Материалы и методы.** Обследованы 73 подростка-курильщика в возрасте от 14 до 18 лет (средний возраст —  $16,4 \pm 0,2$  года). Все обследованные были разделены на 2 группы: группу 1 составили 36 подростков-курильщиков с хроническим бронхитом (средний возраст —  $16,8 \pm 0,2$  года) и группу сравнения — 37 условно здоровых подростков-курильщиков (средний возраст —  $15,9 \pm 0,2$  года). Нами были изучены клинико-анамнестические, функционально-инструментальные данные (показатели спирометрии, рентгенографии органов грудной клетки, уровня оксида азота в конденсате выдыхаемого воздуха, силы дыхательных мышц) и молекулярно-генетические факторы риска развития хронической патологии органов дыхания у подростков-курильщиков — всего 103 признака. Для создания прогностической модели риска развития хронического бронхита был применен метод последовательного

(секвенциального) анализа Вальда и стратегия Байеса. **Результаты.** Принцип работы с математической моделью прогноза риска развития хронической патологии органов дыхания у подростков-курильщиков состоит в суммировании диагностических коэффициентов (ДК), которые отвечают выявленным у пациента признакам. При сумме ДК +13 диагностируют развитие хронического бронхита у подростков-курильщиков с достоверностью ошибки  $\leq 5\%$  ( $p < 0,05$ ); при сумме +20 достоверность прогноза составляет 99% ( $p < 0,01$ ). **Выводы.** Разработанный нами алгоритм прогнозирования риска развития хронического бронхита у подростков-курильщиков будет способствовать раннему выявлению групп пациентов высокого риска по формированию данной патологии для проведения персонализированных профилактических мероприятий, что позволит практическим врачам предупреждать хронизацию патологического процесса и улучшать качество жизни.

**Ключевые слова:** подростки-курильщики; хронический бронхит; прогнозирование

S.I. Ilichenko, A.O. Fialkovskaya

State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine

### Predicting the risk of chronic bronchitis in teenage smokers

**Abstract. Background.** The purpose of the study was to create a prognostic model of the risk of chronic respiratory pathology in teenage smokers comfortable to use in practical medicine. **Materials and methods.** 73 teenage smokers aged 14–18 years (average age is  $16.4 \pm 0.2$  years) have been examined. They were divided into two groups: group 1 consisted of 36 teenage smokers with chronic bronchitis (average age is  $16.8 \pm 0.2$  years) and comparison group comprised 37 apparently healthy teenage smokers (average age is  $15.9 \pm 0.2$  years). We have studied clinical-anamnestic, functional-instrumental data (spirometry, radiography of chest organs, level of nitric oxide in expired breath condensate, respiratory muscles strength) and molecular-genetic factors of the risk of developing chronic pathology of respiratory organs in teenage smokers — 103 characteristics overall. The method of consequent (sequential) analysis of Wald and Bayes strategy were

used to create a prognostic model of the risk of chronic bronchitis. **Results.** The principle of working with a mathematical model for predicting the risk of chronic respiratory pathology development in teenage smokers is to sum up diagnostic factors that are consistent with the signs found in the patient. When the sum of diagnostic components is +13, the development of chronic bronchitis is diagnosed in teenage smokers with error probability  $\leq 5\%$  ( $p < 0.05$ ); when the sum is +20 — the probability of diagnosis is 99% ( $p < 0.01$ ). **Conclusions.** Our algorithm for predicting the risk of developing chronic bronchitis in teenage smokers will help early detection of high-risk patients in the formation of this pathology for personalized preventive measures that will allow practitioners to prevent chronic pathological processes and to improve the quality of life.

**Keywords:** teenage smokers; chronic bronchitis; prognosis