

УДК 616.248-053.2-073

ІВАНОВА Л.А.

Буковинський державний медичний університет, кафедра педіатрії та дитячих інфекційних хвороб,
м. Чернівці

ІНФОРМАТИВНІСТЬ І ДІАГНОСТИЧНІ МОЖЛИВОСТІ БРОНХОПРОВОКАЦІЙНИХ ТЕСТІВ У ВЕРИФІКАЦІЇ ТЯЖКОГО Й ГІПЕРРЕАКТИВНОГО ФЕНОТИПІВ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ У ДІТЕЙ

Резюме. На підставі комплексного клініко-інструментального обстеження 120 дітей, які страждають від персистуючої бронхіальної астми, вивчена діагностична цінність бронхопровокаційних тестів із гістаміном і показника лабільності бронхів. Показано, що жодна використана інструментальна методика не може самостійно використовуватися для розрізнення важкого й гіперреактивного фенотипів захворювання, оскільки вони мають недостатню специфічність, передбачувану цінність негативного результату та низькі показники відношення правдоподібності тесту.

Ключові слова: діти, бронхіальна астма, діагностична цінність, спірографічні методи обстеження.

Вступ

Астма є комплексним гетерогенним захворюванням, від якого, зокрема, страждає не менше 5 мільйонів дітей лише у Сполучених Штатах Америки [1]. Широкомасштабні популяційні дослідження показали, що приблизно одна дитина з трьох упродовж перших трьох років життя має хоча б один епізод свистячого дихання (візингу), а до досягнення 6-річного віку він визначається у кожній другій дитини [2, 3]. Результати багатопланових досліджень кінця минулого століття дозволяють вважати, що бронхіальна астма в дітей визначається хронічним, зазвичай алергічним, запаленням дихальних шляхів, що формує їх гіперчутливість та повторні епізоди зворотної обструкції під впливом різних факторів ризику у вигляді візингу, задишки й кашлю.

Бронхіальна астма у дитячому віці об'єднує низку різних фенотипів. Зокрема, упродовж перших 6 років життя пропонують вирізняти три патерни візинг-синдрому в дітей: 1) транзиторний ранній візинг (дебютує впродовж перших трьох років життя); 2) неатопічний візинг дошкільного віку; 3) IgE-опосередкований візинг або астму [4]. Розуміння в кожному окремому випадку механізму формування гіперсприйнятливості дихальних шляхів у дитини викликає неабиякі труднощі, а їх урахування дозволяє оптимізувати не завжди успішну протизапальну терапію захворювання [5, 6].

Маючи початок упродовж раннього дитинства, бронхіальна астма може персистувати у старшому й дорослому віці [7, 8], що особливо притаманне так

званої астмі пізнього початку [9], причому саме для фенотипу важкої бронхіальної астми у віковій категорії дітей старших за 6 років урахування фенотипових особливостей захворювання набуває особливого значення [10]. Важливим є розуміння того, що тяжкість нападів бронхіальної обструкції та рівень контролю бронхіальної астми в міжпападному періоді відображають різні характеристики захворювання та асоціюють із різними його фенотипами.

Отже, патерн важкої бронхіальної астми в дітей характеризується персистуючим перебігом симптомів бронхообструкції упродовж більшості днів за останні 3 місяці з необхідністю вдаватися до застосування короткодійних бета₂-агоністів для полегшення симптоматики більше ніж тричі на тиждень у комбінації з високими дозами інгаляційних глюкокортикостероїдних препаратів (для беклометазону дипропіонату це 800 мкг/добу), використання бета₂-агоністів тривалої дії, інгібіторів лейкотрієнових рецепторів та низьких доз еуфіліну. Тяжкість нападів зумовлює необхідність проведення інтенсивної терапії в умовах спеціалізованого відділення, наявність в анамнезі не менше двох епізодів стаціонарного лікування з парентеральним введенням препаратів або двох і більше курсів пероральної стероїдної терапії. При цьому показники об'ємної швидкості видиху мало змінюються у відповідь на стероїдну терапію та використання бета₂-агоністів і повсякчас постає проблема застосування системних кортикостероїдних препаратів, що призначаються за альтернативною схемою.

Слід відзначити, що фенотип тяжкої астми є неоднорідним і включає щонайменше два субтипи: 1) лабільну бронхіальну астму, яка характеризується широким розкидом діапазонів при проведенні пікфлоуметрії; 2) фатальну астму, що може мати раптові трагічні наслідки на тлі задовільного контролю [10], який, здавалося б, не вимагав активної проти-запальної лікувальної тактики. Бронхіальна гіперреактивність при цих субтипах, а також за умови перебігу патології, що складно контролювати, напевно, зумовлена різними патоімунними механізмами, проте підвищена чутливість бронхів до специфічних і неспецифічних алергенів здається маргінально високою.

Разом із тим гіперреактивний фенотип захворювання відзначається збереженням гіперсприйнятливості бронхів у періоді стійкої клінічної ремісії, що вимагає проведення у позанападному періоді додаткових бронхопровокаційних тестів.

Незважаючи на те що наведені вище фенотипові особливості бронхіальної астми в дітей відомі вже упродовж 20 останніх років, переконливих даних стосовно клінічно-інструментальних розбіжностей між окремими варіантами, зокрема тяжкою персистуючою і гіперреактивною формами захворювання, в доступних джерелах літератури наразі не знайдено.

Мета роботи: для оптимізації лікування дітей, які страждають від бронхіальної астми, установити фенотипові особливості тяжкого персистуючого і гіперреактивного фенотипів захворювання на підставі дослідження гіперсприйнятливості бронхів із визначенням діагностичної цінності використаних спірометричних методик.

Матеріал і методи

В умовах пульмоалергологічного відділення ОДКЛ м. Чернівці обстежено 120 дітей, у яких перебіг захворювання мав персистуючий характер. Хлопчиків серед обстежених було 87 (72,5%), середній вік хворих становив $11,0 \pm 3,6$ року, у місті та поселеннях міського типу проживали 51,7% пацієнтів. У 76 дітей (63,3%) верифіковано тяжкий персистуючий варіант бронхіальної астми, що супроводжувався загостреннями бронхіальної обструкції й потребував симптоматичної терапії в середньому $5,10 \pm 2,25$ разів на тиждень і надання спеціалізованої стаціонарної допомоги в середньому $3,06 \pm 0,25$ разів на рік. Ці хворі сформували першу (I, основну) клінічну групу порівняння. Питома частка хлопчиків становила 71,1%, середній вік пацієнтів — $11,9 \pm 0,5$ року, у міських поселеннях проживали 46,1% обстежених.

Гіперреактивний варіант перебігу бронхіальної астми визначався у 44 обстежених хворих (II клінічна група, порівняння) та характеризувався підвищенням показника чутливості бронхів до гістаміну в межах $0,24 \pm 0,03$ мг/мл, причому в 57,9% представників даної групи цей показник не перевищував 0,2 мг/мл.

Хлопчиків серед дітей даної групи було 75% ($P > 0,05$), середній вік пацієнтів — $12,1 \pm 0,5$ року

($P > 0,05$), а в поселеннях міського типу проживали 61,4% дітей ($P = 0,05$). Наведені особливості відображали більшу схильність до розвитку бронхіальної обструкції у хлопчиків обох клінічних груп порівняння унаслідок анатомо-фізіологічних особливостей будови бронхіального дерева, а також роль фактора урбанізації в розвитку й закріпленні гіперчутливості бронхів у представників II клінічної групи. Середня частота виникнення симптомів загострення бронхіальної астми в даній групі становила $4,2 \pm 0,7$ на тиждень ($P > 0,05$), що потребувало використання короткодіючих бета₂-агоністів. Не встановлено також вірогідних відмінностей за показником частоти стаціонарного лікування, що у II клінічній групі в середньому дорівнював $3,20 \pm 0,24$ епізоду. Таким чином, за основними клінічними показниками утворені групи можна вважати порівнянними.

Усі діти обстежувалися в періоді ремісії або після повного купірування нападу та відміни препаратів, що могли вплинути на результати обстеження. Комплексне обстеження представників створених клінічних груп порівняння проводилося з дотриманням вимог біоетики та поряд із загальноклінічними дослідженнями включало широке використання спірометричних провокаційних тестів. Зокрема, вивчали підвищену чутливість бронхів до інгаляцій гістаміну (тест PC₂₀H), результати якого інтерпретували як ознаки гіперсприйнятливості бронхів (дыхальних шляхів). Терміном «гіперреактивність бронхів» визначали зсув уліво кривої «доза — ефект», побудованої під час провокаційного тесту. Терміном «лабільність бронхів» користувалися для визначення реакції бронхів на фізичне навантаження та інгаляцію бета₂-агоніста (сальбутамолу) за даними спірографії. Для оцінки ступеня лабільності бронхів обчислювали показник лабільності бронхів (ПЛБ).

Для визначення діагностичної цінності використаних спірографічних тестів використовували показники чутливості (ЧТ), специфічності (СТ), позитивної і негативної передбачуваної цінності, а також відношення правдоподібності позитивного (ВП+) і негативного (ВП-) результатів тесту з визначенням їх 95% довірчих інтервалів (ДІ). Оцінка ризику реалізації події проводилася з урахуванням вірогідності величин відносного (ВР), атрибутивного ризиків (АР) та відношення шансів, а також визначення їх 95% довірчих інтервалів.

Отримані результати та їх обговорення

Порівняльний аналіз клінічних особливостей перебігу бронхіальної астми в пацієнтів клінічних груп порівняння дозволив установити, що серед дітей із тяжкою формою захворювання (I група) у 55,6% випадків клінічні симптоми загострення відзначалися 1–2 рази на тиждень, у 33,3% — 3–4 рази упродовж тижня, а в решті — 5 разів і більше. Три або чотири епізоди госпіталізації на рік потребували 47,0% пацієнтів, більше 5 разів на рік у

стаціонарі лікувалися 12,2 % хворих, а решта 40,8 % дітей потрапляли на лікарняне ліжко 1–2 рази на рік унаслідок тяжких загострень захворювання. У II клінічній групі зазначена вище частота симптомів загострення астми на тиждень становила відповідно 13,6 % ($P < 0,05$), 11,4 % ($P < 0,05$) та 13,6 % ($P > 0,05$). Необхідність у наданні стаціонарної допомоги у представників II клінічної групи становила відповідно 25 % ($P < 0,05$), 13,6 % ($P > 0,05$) та 25 % ($P < 0,05$).

Установлені особливості, на наш погляд, відображали групоформувальні для I клінічної групи клінічні ознаки тяжкого перебігу захворювання з можливим розвитком ремоделювання стінки бронхів та торпідністю до амбулаторного традиційного лікування або свідчили про ризик настання фатальних епізодів бронхіальної обструкції в дітей II групи з «удаваним» клінічним благополуччям.

У табл. 1 наведені результати вивчення показників гіперсприйнятливості (за бронхопровокаційною пробою з гістаміном, $PC_{20}H$), гіперреактивності бронхів (кут нахилу кривої «потік — об'єм» у вигляді дозозалежної кривої (ДЗК), а також показники лабільності бронхів (ПЛБ) у вигляді індексу бронхоспазму (ІБС) у відповідь на дозоване фізичне навантаження та індексу бронходилатації (ІБД) у відповідь на інгаляцію короткодіючого бета₂-агоніста.

Усупереч тому, що за середніми показниками бронхопровокаційних проб вірогідних відмінностей не встановлено (за винятком групоформувального показника $PC_{20}H$), нами вивчено частоту розподілу окремих результатів спірографічного дослідження у групах порівняння.

Зокрема, величина ПЛБ більше ніж 20 %, що звичайно асоціює з підвищеною реактивністю бронхів, відзначалася серед пацієнтів I групи у 75 % випадків, а у II групі — у 37,5 % спостережень ($P < 0,05$). Таким чином, показник лабільності бронхів, що перевищує 20 % у пробі з фізичним навантаженням та інгаляцією бронхолітика, дозволяє верифікувати тяжку форму бронхіальної астми, щодо її гіперреактивного варіанта з ЧТ 75 % (95% ДІ 59,7–86,8 %), СТ 36,8 % (95% ДІ 16,3–61,6 %), відношенням правдоподібності позитивного результату (ВП+) 1,2 і негативного результату (ВП-) 0,7. Передбачувана цінність позитивного результату (ПЦПР) за умови використання даного спірографічного показника для вирішення тяжкої форми астми становила 73,3 % (95% ДІ 58,1–85,4 %), проте передбачувана цінність негативного результату (ПЦНР) — лише 38,9 % (95% ДІ 17,3–64,3 %). У хворих із ПЛБ > 20 % шанси страждати від тяжкої форми бронхіальної

астми у 1,8 раза більші (95% ДІ 0,6–5,6) порівняно з однолітками групи порівняння, при цьому показник ВР становив 1,2 (95% ДІ 0,8–1,8), АР — 12 %. Таким чином, показники вищої лабільності бронхіального дерева асоціюють із тяжкістю перебігу бронхіальної астми, проте виникнення її хибнопозитивних результатів у 63,2 % випадків значно обмежує ізольоване використання даного тесту з наведеною вище метою. Разом із тим відсутність ознак гіперреактивності бронхів у вигляді зростання ПЛБ понад 20 % дозволяє спростувати наявність гіперреактивного фенотипу.

Наведені вище показники діагностичної цінності вивчалися для результатів дослідження ДЗК, що не перевищували 2,72 ум.од. Так, частота виникнення такого показника ДЗК у пацієнтів II клінічної групи становила 87,9 %, а серед дітей I групи — 80,0 %. Наведений показник дозозалежної кривої свідчив на користь наявності в дитини гіперреактивної форми бронхіальної астми з ЧТ — 87,9 % (95% ДІ 79,8–93,6 %), проте показник СТ становив лише 20 %. Показники відношення правдоподібності не досягали діагностичного рівня (ВП(+)) 1,1, ВП(-) 0,6), а передбачувана цінність вказаного тесту виявилася такою: ПЦПР — 52,4 % (95% ДІ 44,5–60,1 %) і ПЦНР — 62,3 % (95% ДІ 43,5–78,8 %). Показник відношення шансів наявності гіперреактивної форми астми за умови ДЗК < 2,72 ум.од. становив 1,82 (0,84–4,0), ВР — 1,4 (1,2–1,6) і АР — 15 %.

Отже, серед дітей із гіперреактивною астмою частка дітей із низькими результатами ДЗК виявилася значною, що дало підстави вважати, що показник чутливості бронхів та їх реактивності відображують у цілому підвищену сприйнятливості дихальних шляхів, але відрізняються за її характеристикою. Разом із тим відношення правдоподібності негативного результату даного тесту дозволяло вірогідно передбачити наявність тяжкої астми за умови результатів дослідження ДЗК, які не перевищували 2,72 ум.од.

Усе наведене вище дає підстави вважати, що у позанападному періоді вирішити питання щодо переважання тяжкого чи гіперреактивного фенотипу БА у хворих шкільного віку неможливо. Напевне, це пояснюється тим, що тяжка БА не обмежується винятково механізмами гіперреактивності і, мабуть, визначається іншими механізмами, зокрема генетично успадкованими.

Висновки

Таким чином, на підставі проведених спірографічних досліджень, що включали визначення лабільності бронхів та їх гіперреактивності, без урахуван-

Таблиця 1. Результати бронхопровокаційних проб у дітей груп порівняння ($P \pm m$)

Групи хворих	$PC_{20}H$ (мг/мл)	ДЗК, ум.од.	ІБД, %	ІБС, %	ПЛБ, %
Тяжка бронхіальна астма (n = 76)	1,16 ± 0,34	2,72 ± 0,74	17,23 ± 2,01	19,26 ± 2,10	35,80 ± 3,05
Гіперреактивна бронхіальна астма (n = 44)	0,24 ± 0,03	1,94 ± 0,09	14,80 ± 1,87	16,40 ± 1,61	31,65 ± 2,93
Pt	< 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05

ня клінічних особливостей та гіперсприйнятливості дихальних шляхів до інгаляцій гістаміну, не можна з високим рівнем вірогідності диференціювати тяжку форму захворювання від гіперреактивного його варіанта, що, мабуть, відображує значення інших, генетично зумовлених механізмів.

Перспективи подальших досліджень полягають у дослідженні діагностичної цінності використаних спірометричних показників у верифікації інших фенотипів бронхіальної астми в дітей, зокрема астми фізичного напруження.

Список літератури

1. Kelley C.F. Asthma phenotypes, risk factors, and measures of severity in a National Sample of US children / C.F. Kelley, D.M. Mannino, D.M. Homa et al. // *Pediatrics*. — 2005. — Vol. 115, № 3. — P. 726-731.
2. Martinez F.D. Asthma and wheezing in the first six years of life / F.D. Martinez, A.L. Wright, L.M. Taussig et al. // *N. Engl. J. Med.* — 1995. — Vol. 332. — P. 133-138.
3. Bisgaard H. Prevalence of asthma-like symptoms in young children / H. Bisgaard, S. Szefler // *Pediatr. Pulmonol.* — 2007. — Vol. 42. — P. 723-728.

4. Stein R.T. Asthma phenotypes in childhood: lessons from an epidemiological approach / R.T. Stein, F.D. Martinez // *Paediatr. Respir. Rev.* — 2004. — Vol. 5. — P. 155-161.

5. Tattersfield A.E. Exacerbations of asthma: a descriptive study of 425 severe exacerbations. The FACET International Study Group / A.E. Tattersfield, D.S. Postma, P.J. Barnes et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 1999. — Vol. 160. — P. 594-599.

6. Robinson D.S. Systematic assessment of difficult-to-treat asthma / D.S. Robinson, D.A. Campbell, S.R. Durham et al. // *Eur. Respir. J.* — 2003. — Vol. 22. — P. 478-483.

7. Henderson J. Associations of wheezing phenotypes in the first 6 years of life with atopy, lung function and airway responsiveness in mid-childhood / J. Henderson, R. Granell, J. Heron et al. // *Thorax*. — 2008. — Vol. 63. — P. 974-980.

8. Sears M.R. A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood / M.R. Sears, J.M. Greene, A.R. Willan et al. // *N. Engl. J. Med.* — 2003. — Vol. 349. — P. 1414-1422.

9. Martinez F.D. Diminished lung function as a predisposing factor for wheezing respiratory illness in infants / F.D. Martinez, W.J. Morgan, A.L. Wright et al. // *N. Engl. J. Med.* — 1988. — Vol. 319. — P. 1112-1117.

10. Bush A. Phenotypic differences between pediatric and adult asthma / A. Bush, A. Menzies-Gow // *Proc. Am. Thorac. Soc.* — 2009. — Vol. 6. — P. 712-719.

Отримано 01.02.11 □

Иванова Л.А.

Буквинский государственный медицинский университет,
кафедра педиатрии и детских инфекционных болезней,
г. Черновцы

Ivanova L.A.

Bukovinian State Medical University,
Chair of Pediatrics and Childrens' Infectious Disease,
Chernivtsi, Ukraine

ИНФОРМАТИВНОСТЬ И ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ БРОНХОПРОВОКАЦИОННЫХ ТЕСТОВ В ВЕРИФИКАЦИИ ТЯЖЕЛОГО И ГИПЕРРЕАКТИВНОГО ФЕНОТИПОВ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

Резюме. На основании комплексного клинико-инструментального обследования 120 детей, страдающих персистирующей бронхиальной астмой, изучена диагностическая ценность бронхопровокационных тестов с гистамином и показателя лабильности бронхов. Показано, что ни одна предложенная методика не может самостоятельно использоваться для разграничения тяжелого и гиперреактивного фенотипов заболевания, так как они обладают недостаточной специфичностью, предсказуемой ценностью негативного результата и низкими показателями отношения правдоподобия теста.

Ключевые слова: дети, бронхиальная астма, диагностическая ценность, спирографические методики обследования.

INFORMATIONAL VALUE AND DIAGNOSTIC POSSIBILITIES OF BRONCHIAL PROVOCATION TESTS IN VERIFICATION OF SEVERE AND HYPERRESPONSIVENESS PHENOTYPES OF BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN

Summary. On the basis of the complex clinical laboratory evaluation of 120 children with persisting bronchial asthma the diagnostic value of bronchial provocative tests with histamine and the index of bronchial lability are studied. It has been proved that any of the instrumental methods can not be separately used in verification of the severe and hyperresponsiveness phenotypes of the disease, since they all have low specificity, predicted value of negative result and low indices of positive likelihood ratio.

Key words: children, bronchial asthma, diagnostic value, spiographic methods.