

Л.О. Безруков, С.І. Гарнаєвська, Н.М. Шевчук, Н.М. Крецу
ВІСІЗ України «Буковинський державний медичний університет», Чернівці

ДІАГНОСТИЧНА ЦІННІСТЬ ЗАПАЛЬНИХ ПАТЕРНІВ КРОВІ У ВЕРИФІКАЦІЇ НЕКОНТРОЛЬОВАНОГО ПЕРЕБІГУ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ В ДІТЕЙ

E-mail: svitlanatarn@ukr.net

Вивчено діагностичну цінність запальних патернів крові у прогнозуванні неконтрольованого перебігу бронхіальної астми на підставі комплексного клінічно-параклінічного обстеження 120 дітей. Встановлено, що за наявності гіпергранулоцитарного запального патерну крові порівняно до гіпогранулоцитарного фенотипу зростає шанс реєстрації клінічних проявів тяжкої хвороби у 1,5-12,7 разу поряд зі збільшенням шансів виразної лабільності бронхів у 14,1 разу. Водночас ізольоване використання дослідження лише запальних патернів крові для верифікації досягнення або втрати контролю над захворюванням володіє недостатньою інформативністю через значну частку хибнопозитивних та хибнонегативних результатів.

Ключові слова: бронхіальна астма, патерни крові, діагностична цінність, діти.

Дане дослідження є фрагментом НДР «Оптимізація діагностики, лікування та прогнозування соціально-значимих захворювань респіраторної системи у дітей різного віку», номер державної реєстрації 0114U002358.

Внаслідок значної фенотипової гетерогенності бронхіальної астми в дітей, що зумовлює певні особливості клінічних форм захворювання, варіабельність перебігу запальних процесів в дихальних шляхах та, відповідно, різну чутливість до стандартної терапії, актуальним наразі залишається пошук нових стратегій лікування таких пацієнтів та засобів моніторингу стану хворих [3,4]. За легкого та середньотяжкого перебігу бронхіальної астми досягти контролю над хворобою найчастіше вдається за допомогою інгаляційних глюкокортикостероїдів та/або їх комбінації з інгаляційними β_2 -агоністами тривалої дії та/або інгібіторами антилейкотрієнових рецепторів [5]. Водночас існує частка пацієнтів із тяжким рефрактерним перебігом бронхіальної астми, які за фенотипового поліморфізму, потребують застосування системних глюкокортикостероїдів, що мають численні побічні ефекти. Саме у цієї групи пацієнтів виникає необхідність пошуку альтернативних методів лікування: анти-IgE антитіл, анти-інтерлейкін – 4,5,13 терапії, моноклональних антитіл до інтерлейкіну-6, рецепторів інтерлейкіну-1, препаратів, що блокують інтерлейкін-17, рецептори до інтерлейкіну-17, рецептори до туморнекротизуючого фактору α , тощо [2,11].

У зв'язку з відсутністю конкретних та визнаних маркерів прогнозування неконтрольованого перебігу захворювання, достатньо складною клінічною задачею є виявлення та розподіл цих неоднорідних за клінічно-параклінічною характеристикою фенотипів бронхіальної астми.

На жаль клінічні симптоми та дослідження функції зовнішнього дихання не віддзеркалюють інтенсивність запалення в дихальних шляхах, однак присутні в усіх існуючих рекомендаціях щодо бронхіальної астми [8]. Наразі науковцями доведено важливість моніторингу бронхіального запалення за складом індукованого харкотиння, визначення фракції оксиду азоту у конденсаті видихуваного повітря, що дозволить оптимальніше обирати обсяг контролюваної терапії [1, 6, 9].

За даними різних авторів як альтернативу цитологічного дослідження харкотиння запропоновано визначення запальних патернів крові [10]. Враховуючи наведене вище, вважалось доцільним вивчити клініко-параклінічні особливості перебігу окремих запальних патернів БА у дітей для виявлення прогностичних маркерів тяжкого неконтрольованого перебігу захворювання та розробки диференційованих підходів до лікування даної патології.

Метою роботи було оптимізувати комплексне лікування дітей, хворих на бронхіальну астму, ретроспективно дослідити діагностичну цінність запальних патернів крові у виявленні неконтрольованого перебігу захворювання.

Матеріал і методи дослідження. Для досягнення поставленої мети проведено комплексне клінічно-імунологічне обстеження I-II рівня 120 дітей, хворих на БА. Залежно від вмісту гранулоцитів крові сформовані чотири клінічні групи. Першу (I) групу становили 34 дитини, які хворіють на БА із гіпогранулоцитарним патерном запалення (вміст еозинофілів крові < 250 клітин/мм³ та нейтрофілів < 5000 клітин/мм³) (середній вік – $13,7 \pm 2,6$ року, частка хлопчиків – 64,7%), до II групи увійшли 60 дітей, хворих на БА з переважно еозинофільним патерном периферичної крові (вміст еозинофілів ≥ 250 клітин/мм³) (середній вік – $12,8 \pm 2,9$ року, частка хлопчиків – 70,0%), до III групи увійшли 14 дітей із нейтрофільним патерном (вміст нейтрофілів ≥ 5000 клітин/мм³) (середній вік – $12,6 \pm 2,7$ року, частка хлопчиків – 64,3%), до IV групи увійшли 12 дітей із гіпергранулоцитарним патерном запальної відповіді (вміст еозинофілів крові ≥ 250

клітин/мм³ та нейтрофілів ≥ 5000 клітин/мм³) (середній вік – 14,9±1,9 року; частка хлопчиків – 58,3%). За основними клінічними характеристиками групи спостереження були зіставлюваними.

Лабільність бронхів визначали згідно існуючих рекомендацій [2] шляхом оцінки їх реакції на дозоване фізичне навантаження (ДФН) та інгаляцію β_2 -агоніста короткої дії (200 мкг салбутамолу) з подальшим обчисленням показника лабільності бронхів (ПЛБ) як суми його компонентів – індексів бронхоспазму (ІБС) та бронходилатації (ІБД): ІБС= ((ОФВ₁ вих.– ОФВ₁ після ДФН)/ ОФВ₁ вих.) x 100%; ІБД=((ОФВ₁ після інгал. салбутамолу – ОФВ₁ вих.)/ОФВ₁ вих.)x100%, де ОФВ₁ – об'єм форсованого видиху за першу секунду, ОФВ₁ вих. – вихідний показник ОФВ₁ після ДФН/ інгаляції салбутамолу.

Одержані результати дослідження аналізували з позицій біостатистики та клінічної епідеміології за допомогою комп'ютерних пакетів “Statistica7” StatSoft Inc. та Excel XP для Windows, різницю показників вважали статистично значимою за $p < 0,05$. З позицій клінічної епідеміології діагностичну цінність тесту визначали із дослідженням його чутливості, специфічності, передбачуваної цінності позитивного (ППЦР) або негативного результату (ПНЦР), а також визначали атрибутивний (АР), відносний ризик (ВР) та співвідношення шансів (СШ) розвитку певної події. Відбір та обстеження пацієнтів відповідали принципам біомедичної етики в педіатрії.

Результати дослідження та їх обговорення. Детальний аналіз клінічних особливостей перебігу бронхіальної астми дозволив встановити, що легкий персистувальний перебіг хвороби, окрім хворих IV групи, реєстрували у 17,6%, 11,7%, 21,4% пацієнтів I, II, III клінічних груп відповідно. Середньотяжкий персистувальний перебіг астми визначали з майже однаковою частотою у третини хворих I (38,2%) та III (35,7%) клінічних груп, у половини дітей II групи (50,0%) та лише у четвертій частини представників IV клінічної групи (25%). Водночас персистувальний тяжкий перебіг БА визначався у переважній більшості хворих з гіпергранулоцитарним паттерном запалення крові (75%), що вірогідно перевищував зареєстровані відповідні показники у пацієнтів I, II, III клінічних груп (44,2%, 38,3%, 42,9% відповідно (p I,II,III:IV<0,05)).

Детальна оцінка клінічних показників тяжкості перебігу астми (частота денних та нічних симптомів захворювання, частота використання швидкодіючих β_2 -агоністів) в пацієнтів груп порівняння наведена в табл. 1.

Таблиця 1

Клінічні показники тяжкості перебігу астми (%) в пацієнтів груп порівняння

Клінічні групи	Клінічні показники тяжкості бронхіальної астми (%)			
	Денні с-ми > 1 разу/день	Нічні с-ми > 1-3 ночі/тиждень	Госпіталізація >3 разів/рік	Частота застосування бета2-агоністів >4 доз/день
I група (гіпогранулоцитарний)	17,6	18,2	23,7	4,5
II група (еозинофільний)	20,5	20,0	30,0	10,0
III група (нейтрофільний)	35,7	30,0	20,0	20,0
IV група (гіпергранулоцитарний)	50,0	25,0	62,5	37,5
p	I, II:IV<0,05	>0,05	I, II, III:IV<0,05	I, II:IV<0,05

Виходячи з отриманих даних ознаки тяжкого неконтрольованого перебігу захворювання найчастіше були притаманні пацієнтам із гіпергранулоцитарним запальним патерном крові. Зокрема, в половини дітей (50,0%) із гіпергранулоцитарним запальним патерном крові денні симптоми захворювання виникали частіше 1 разу/день, в кожній четвертій дитини визначалися часті нічні симптоми астми понад 1-3 рази/тиждень (25% випадків), кожен третій пацієнт даної групи потребував застосування швидкодіючих бронходилататорів більше 4 доз на день, що свідчило про неконтрольованість астми. Неможливість втримання контролю у хворих з гіпергранулоцитарним фенотипом БА підтверджувалося підвищеною потребою у стаціонарному лікуванні (понад 3 рази/рік) пацієнтів даної групи.

Порушення досягнення контролю над астмою також було виразним у хворих із нейтрофільним запальним патерном крові, третина з яких визначали виникнення денних симптоми захворювання частіше 1 разу/день (35,7%) та часті нічні симптоми астми понад 1-3 рази/тиждень (30% випадків), кожен п'ятий пацієнт даної групи потребував застосування швидкодіючих бронходилататорів більше 4 доз на день.

Оцінка контролю бронхіальної астми у відповідності до опитувальника АСТ-тесту підтвердила попередні дані та показала, що у всіх дітей груп спостереження відзначався недостатній рівень контролю захворювання. Так, середній показник АСТ-тесту у I, II, III та IV клінічних групах дорівнював: 19,1±1,2; 18,4±1,1; 15,1±0,8; та 14,3±0,9 балу (p I, II:IV<0,05) відповідно.

Нами також проведено оцінку показників лабільності бронхів у дітей, хворих на бронхіальну астму залежно від запальних патернів крові у відповідь на дозоване фізичне навантаження (індекс бронхоспазму) та інгаляцію сальбутамолу (індекс бронходилатації), а також середні значення інтегрального показника лабільності бронхів, що наведені в таблиці 2.

Таблиця 2

Показники лабільності бронхів у дітей, хворих на бронхіальну астму залежно від запальних патернів крові (M±m)

Клінічні групи	Індекс бронхоспазму, %	Індекс бронходилатації, %	Показник лабільності бронхів, %
I група (гіпогранулоцитарний)	6,1±0,7	9,7±0,6	15,9±0,8
II група (еозинофільний)	11,0±0,6	13,4±0,8	24,3±0,7
III група (нейтрофільний)	16,4±1,2	11,5±1,4	25,3±1,6
IV група (гіпергранулоцитарний)	18,8±1,3	23,6±1,8	41,0±2,6
Pt	I, II:IV<0,05	I, III:IV<0,05	I, II, III:IV<0,05

Аналіз отриманих даних дозволи встановити, що найвищі показники лабільності бронхів притаманні пацієнтам із гіпергранулоцитарним запальним патерном крові за рахунок виразної дилатації у відповідь на інгаляцію β_2 -агоніста та бронхоспазму у відповідь на дозоване фізичне навантаження.

На підставі того, що дітям із гіпергранулоцитарним запальним патерном крові були властиві виразна лабільність бронхів на бронходилатаційні та бронхоспастичні чинники, вважалось за доцільне визначити діагностичну цінність даних показників, а також дослідити клінічних показники несприятливого перебігу БА у дітей за наявності гіпергранулоцитарного запального патерну крові порівняно до гіпогранулоцитарного запального фенотипу (табл.3).

Таблиця 3

Діагностична цінність і показники ризику клінічно-параклінічних маркерів за гіпергранулоцитарного фенотипу бронхіальної астми у зіставленні з гіпогранулоцитарним фенотипом астми у дітей

Показники	Діагностична цінність, %				Показники ризику	
	Чутливість	Специфічність	ПЦПР	ПЦНР	AP, %	BP (95% ДІ) СШ (95% ДІ)
Клінічні особливості перебігу БА						
Тяжкий перебіг БА	75	55,8	62,9	69,0	31,9	2,0 (1,6 – 2,6) 3,8 (2,1 – 6,9)
Денні с-ми>1разу/день	73,9	62,2	50,0	82,4	32,4	2,8(2,1-3,7) 4,7 (2,4-8,9)
Нічні с-ми>1-3 ночі/тиждень	57,8	52,1	25,0	81,8	6,8	1,4 (1,0-1,8) 1,5 (0,8-2,9)
Застосування β_2 -агоністів понад 4 доз/день	37,5	95,5	89,3	60,4	49,7	2,2 (0,9 – 5,8) 12,7 (4,6 – 35,6)
Частота госпіталізацій понад 3 рази/рік	62,5	76,3	72,5	67,1	39,5	2,2 (1,5 – 3,2) 5,4 (2,9 – 9,9)
АСТ<15 балів	37,5	91,4	89,7	62,2	46,6	2,1 (0,9 – 5,6) 11,2 (4,1 – 25,8)
Параклінічні особливості перебігу БА						
ІБД>20%	75,0	73,3	75,0	68,7	43,7	2,4 (1,7-3,4) 6,6 (3,5-12,2)
ПЛБ>30%	86,3	69,0	59,4	70,6	50,0	6,3 (4,8-8,3) 14,1 (6,4-30,8)

Виходячи з отриманих даних, можна дійти висновку, що гіпергранулоцитарний запальний патерн крові в дітей, хворих на бронхіальну астму, вірогідно асоціював із ризиком неконтрольованого перебігу захворювання, проте як тест характеризувався у цьому відношенні вірогідністю хибно позитивними результатами в межах (47,9-4,5%) та хибнонегативними результатами в межах 62,5-13,7%.

За даного запального гематологічного патерну найбільшою специфічністю серед клінічних ознак, які характеризують контрольованість бронхіальної астми, володіла необхідність у застосуванні β_2 -агоністів більше 4 разів/добу. Натомість найбільш чутливим, як тест по верифікації втрати контролю бронхіальної астми при гіпергранулоцитарному запальному фенотипі, був спірографічний показник лабільності бронхів, який перевищував 30%.

Таким чином, аналіз наведених даних показав, що у верифікації несприятливого перебігу БА високе інформативне та діагностичне значення мало визначення запальних патернів крові - просте та доступне дослідженням в клінічній практиці. Врахування усіх основних клініко-

параклінічних показників перебігу БА залежно від патерну запалення крові дозволить виділити дітей групи ризику несприятливого перебігу захворювання (гіпергранулоцитарний фенотип астми) та, в подальшому, найбільш оптимально та індивідуалізовано вирішити питання про втримання контролю над хворобою в достатньо гетерогенній групі пацієнтів.

Висновки

1. В дітей, хворих на бронхіальну астму гіпергранулоцитарний запальний патерн крові вірогідно асоціював із ризиком неконтрольованого перебігу захворювання, проте як тест характеризувався у цьому відношенні вірогідністю хибнопозитивними результатами в межах (47,9-4,5%) та хибнонегативними результатами в межах 62,5-13,7%.

2. Найбільш чутливим, як тест по верифікації втрати контролю бронхіальної астми при гіпергранулоцитарному запальному фенотипі, був спірографічний показник лабільності бронхів, який перевищував 30%.

Перспективи подальших досліджень полягають у пошуку інформативних скринуючих діагностичних маркерів щодо прогнозування тяжкого неконтрольованого перебігу бронхіальної астми в дітей.

Список літератури

1. Bezrukov LO, Koloskova OK, Ortemenko YEP. Porivnyalnyy analiz tsytolohichnoho skladu mokrotynnya shkolyariv, khvorykh na bronkhialnu astmu, pry eozynofilnomu ta neytrofilnomu kharakteri zapalennya dykhalnykh shlyakhiv. Zdorove rebenka. 2012; 2(37): 28-30. [in Ukrainian]
2. Bruijnzeel PL, Uddin M, Koenderman L. Targeting neutrophilic inflammation in severe neutrophilic asthma: can we target the disease-relevant neutrophil phenotype? J. Leukoc. Biol. 2015; 4(2): 98-104.
3. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. Eur. Respir. J. 2014; 43: 343-373.
4. Campo P, Rodríguez F, Sánchez-García S. Phenotypes and Endotypes of Uncontrolled Severe Asthma: New Treatments. J Inves. Allergol Clin Immunol. 2013; 23(2): 76-88.
5. Faria CL, da Silva-Martins, Couto SC. Inhaled corticosteroid treatment for 6 months was not sufficient to normalize phagocytosis in asthmatic children. Clin. Transl. Allergy. 2013; 30; 3(1): 28-36.
6. Naseem A, Liaqat J, Zaidi SB. Sputum Neutrophilia in Severe Persistent Asthmatics. Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan. 2014; 24(6): 420-423.
7. Pavord ID, Agusti A. Blood eosinophil count: a biomarker of an important treatable trait in patients with airway disease. Eur. Respir. J. 2016; 47: 1299-1303.
8. Pocket Guide for Asthma Management and Prevention (updated 2015) [Електронний ресурс] Global Initiative for Asthma, 2015. Available from: http://ginasthma.org/wp-content/uploads/2016/01/GINA_Pocket_2015.pdf
9. Persson C. Primary lysis of eosinophils in severe desquamative asthma. Clin. Exper. Allergy. 2014; 44(2): 173-183.
10. Sol IS, Kim YH, Lee HS. Heterogeneity of asthma according to systemic inflammatory pattern in children. Allergy Asthma Respir. Dis. 2014; 2(3): 165-170.
11. Thomson N.C. Novel approaches to the management of noneosinophilic asthma. Ther. Adv. Respir. Dis. 2016; 10(3): 211-234.

Реферат

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПАТТЕРНОВ КРОВИ В ВЕРИФИКАЦИИ НЕКОНТРОЛИРОВАННОГО ТЕЧЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

Безруков Л.А., Тарнавская С.И., Шевчук Н.М., Крещу Н.М.

Изучена диагностическая ценность воспалительных паттернов крови в прогнозировании неконтролируемого течения бронхиальной астмы на основании комплексного клинико-параклинического обследования 120 детей. Установлено, что при наличии гипергранулоцитарного воспалительного паттерна крови по сравнению с гипогранулоцитарным фенотипом увеличились шансы регистрации клинических проявлений тяжести болезни в 1,5-12,7 раза наряду с увеличением шансов выраженной лабильности бронхов в 14,1 раза. В то же время, изолированное использование исследования только воспалительных паттернов крови для верификации достижения или потери контроля над заболеванием обладает недостаточной информативностью из-за значительной части ложноположительных и ложноотрицательных результатов.

Ключевые слова: бронхиальная астма, паттерны крови, диагностическая ценность, дети.

DIAGNOSTIC VALUE OF INFLAMMATORY BLOOD PATTERNS IN VERIFICATION OF UNCONTROLLED COURSE OF BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN

Bezrukov L.O., Tarnavska S.I., Shevchuk N.M., Kretsuk N.M.

On the basis of complex clinical-paraclinical examination of 120 children, the diagnostic value of inflammatory blood patterns was studied for the prognosis of uncontrolled course of bronchial asthma. It was established that in the presence of hypergranulocytic inflammatory blood pattern, the chances of registration of clinical manifestations of the severity of the disease increased in the range of 1.5-12.7 times, along with an increase in the chances of a distinct lability of the bronchi in 14.1 times compared with the hypogranulocytic phenotype. At the same time, the isolated use of the study of only inflammatory blood patterns for verifying the achievement or loss of control of the disease has insufficient information due to a significant proportion of false positive and false negative results.

Key words: bronchial asthma, blood patterns, diagnostic value, children.

Стаття надійшла: 5.03.18 р.

Рецензент: Похилько В.І.