УДК: 616.248-022.854-053.2-037-036:612.017.3

А. В. Серветник, В. А. Клименко

Прогнозування перебігу атопічної бронхіальної астми з пилковою сенсибілізацією у дітей

Харківський національний медичний університет, Харків, Україна

Актуальність проблеми бронхіальної астми (БА) у дітей визначається її глобальним розповсюдженням, збільшенням поширеності, наявністю тенденції до обтяженого перебігу, медико-соціальним значенням тощо. Так, у Європі розповсюдженість БА у дітей становить до 21 % [1]. Епідеміологічними дослідженнями за програмою ISAAC (International study Asthma Allergy in Children) в Харківському регіоні симптоми алергії виявлено у 34,6 % дітей а розповсюдженість БА склала 98,25±2,59 ‰ [2]. В Україні в структурі причин дитячої інвалідності у віці 10–14 років БА займає четверте місце [3].

З 90-х років XX століття провідною в патогенезі БА визнано запальну теорію, що передбачає призначення тривалої протирецидивної протизапальної терапії. Але практичний лікар завжди має складнощі щодо визначення обсягів та тривалості цієї терапії. Вона не може бути призначена, як більшість ліків, з розрахунку на кілограм ваги, а потребує індивідуальної оцінки у кожного хворого з урахуванням важкості, фенотипу хвороби та прогнозу щодо розвитку загострення. Для об’єктивізації призначення базисної терапії Міжнародним консенсусом GINA (Global Initiative for Asthma) запропоновано визначення контролю захворювання за допомогою тесту або опитувальника з урахуванням 4 основних клінічних ознак — денних та нічних симптомів, фізичної активності, потреби в бронхолітиках. Додатково оцінюють ще 11 факторів ризику, серед яких виділяють і експозицію алергену у сенсибілізованих пацієнтів [4].

З урахуванням міжнародного документу GINA та інших міжнародних консенсусів створено вітчизняний уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Бронхіальна астма у дітей», затверджений наказом МОЗ України № 868 від 08.10.2013 р., що також передбачає оцінку контролю БА.

Розроблені прогностичні алгоритми допомагають визначитися з необхідністю та обсягом базисної терапії, але, враховуючи різноманітність патогенетичних ланок хвороби, подальші наукові дослідження у цьому напрямку ставлять за мету конкретизувати, уточнити прогноз захворювання з урахуванням певних факторів ризику для окремих фенотипів БА.

Так, Колоскова О. К та співавт. (2014) для прогнозування неконтрольованого перебігу БА рекомендують застосовувати додатково дослідження гіперреактивності бронхів та конденсату видихуваного повітря [5].

Волошин С. Б. (2014) доводить значення результатів алерготестування, даних спірографії, імунограми та рівнів активних форм кисню у крові дітей для прогнозу нападу БА [6].

Все більшого розповсюдження набули наукові дослідження щодо ролі поліморфізму генів в маніфестації тяжкості БА — зокрема, генів лізосомного протеолізу в букальному епітелії [7] або генів ферментів детоксикації ксенобіотиків другої фази (GSTP1 і GSTM1) додатково з генами серцево-судинного тонусу (ACE, AT2R1) [8].

На кафедрі пропедевтики педіатрії № 2 Харківського національного медичного університету з 2011 року вивчається проблема полінозів та, зокрема, фенотип БА, що асоційований з пилковою сенсибілізацією. Було вивчено наукові роботи, що присвячені прогнозуванню перебігу БА при полінозі.

Так, Гоженко А. І. та співавт. (2014) досліджували пацієнтів з полінозом та використовували для прогнозування оцінку функціонального стану кори надниркових залоз шляхом визначення рівнів і співвідношення концентрацій вільного кортизолу в слині в ранковий та вечірній час. Але автори не враховували етіологічного чинника, що обмежує діагностичні можливості методу [9].

Для визначення обсягів та тривалості протирецидивної терапії, зокрема оптимальної кратності повторних курсів алерген-специфічної імунотерапії, у хворих на поліноз Дідятковська Є. М. (2012) вивчала імунологічний статус з визначенням показників активності хелперов 1 та 2 типу, інтерлейкіну-5, але дослідження виконано на дорослих, також не враховувалися показники аеропалінологічного моніторингу [10].

З іншого боку, вченими із Запоріжжя (Приходько О. Б., 2010) запропоновано спосіб прогнозування аеропалінологічної ситуації, для виконання якого проводять аеробіологічний моніторинг, визначення термінів пилкування рослин та днів з максимальними показниками кількості пилку у повітрі. На основі прогнозу погоди визначають дні з циклонічною активністю, коли очікується посилення вітру та зниження вологості, і ці дні вважають несприятливими в аспекті аеропалінологічної ситуації [11]. З урахуванням клімато-географічних відмінностей регіонів, отримані результати мають методологічне значення, а необхідним залишається регіональний аеропалінологічний моніторинг з виявленням релевантних крайових алергенів та строків щодо їх пилкування. Також даний прогноз не враховує клінічні особливості хворого.

Таким чином, актуальним залишається оптимізація прогнозування перебігу полінозів з урахуванням як індивідульних особливостей хворого, так і оцінки аеропалінологічної ситуації конкретного регіону.

Метою роботи є підвищення ефективності базисної терапії атопічної бронхіальної астми з пилковою сенсибілізацією у дітей шляхом прогнозування загострення та корекції базисної терапії з урахуванням фенотипу дитини та даних аеропалінологічного моніторингу.

Завдання дослідження.

1. Проаналізувати клінічні та параклінічні особливості БА з пилковою сенсибілізацією у дітей.
2. Оцінити дані аеропалінологічного дослідження Харківського регіону.
3. Створити математичну модель прогнозування загострення БА з пилковою сенсибілізацією у дітей

Матеріали та методи

Роботу виконано на базі алергологічного центру при Комунальному закладі охорони здоров'я «Обласна дитяча клінічна лікарня № 1» у 2011 і 2012, 2015 і 2016 рр. Під спостереженням перебувало 46 дітей віком 3–18 років (37 хлопчиків та 9 дівчаток) з бронхіальною астмою та наявністю пилкової сенсибілізації. Серед них

23 пацієнта мали загострення в період палінації (основна група), 23 – знаходилися у періоді стійкої ремісії протягом усього періоду палінації (контрольна група). Групи були рандомізовано з частковою детермінацією за статтю, віком і тяжкістю БА для забезпечення зіставлюваності. Серед обстежених 36 пацієнтів — з інтермітуючою, 10 — легкою персистуючою формами БА. Серед супутньої патології найчастіше зустрічався алергічний риніт (40 дітей — 87,0 %), також відмічено атопічний дерматит (4 особи — 8,7 %), рецидивуючу кропив'янку (2 пацієнта — 4,3 %), патологію органів травної системи (хронічний гастрит, дискінезію жовчних шляхів, 7 дітей — 15,2 %).

Встановлення діагнозу БА та обстеження дітей проводилося на підставі уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Бронхіальна астма у дітей» (наказ МОЗ України від 08.10.2013 р. № 868). Для створення математичної моделі відібрано дітей з інтермітуючою та легкою персистуючою формами БА, що не отримували базисну терапію протягом сезону палінації (з квітня до листопада).

Визначення сенсибілізації проводилося методом шкірного прик-тесту за методикою Б. М. Пухлика [12] з використанням алергенів виробництва ТОВ «Імунолог» (Вінниця, Україна).

Аеропалінологічне дослідження здійснювалося волюметричним методом, апаратом для визначення пилку в повітрі (Приходько А. Б., 2008). Підрахунки пилкових зерен з їх видовою ідентифікацією проводилися під мікроскопом зі збільшенням у 400 разів [13]. Ідентифікація рослин за їх пилком відбувалася за еталонними препаратами, даними літератури та галузевими базами даних (http://www.polleninfo.org, http://herba.msu.ru та RNSAGB2).

Для створення математичної моделі було сформовано дві групи дітей — із загостренням та відсутністю загострення протягом сезону палінації. Застосовано метод покрокового дискримінантного аналізу [14].

Роботу виконано з дотриманням прав людини, відповідно до діючого в Україні законодавства, міжнародних етичних норм у науці та стандартів біомедичних досліджень

Результати та їх обговорення

У частотній структурі сенсибілізації до окремих пилкових алергенів помітно виділялися Ambrosia, рослини сімейства Compositae, Rosaceae тощо. (рис. 1).

Для аеропалінологічної ситуації характерними були пікові концентрації пилку в травні–червні із подальшим хвилеподібним зниженням, загалом із двома хвилями палінації: більшою весняною і меншою осінньою (рис. 2).

Математичний аналіз аеропалінологічних, антроподемографічних, клініко-анамнестичних, алергологічних показників дозволив виявити вірогідні фактори ризику загострення БА та обчислити прогностичний індекс (ПІ):

$ПІ_{(БА)}$=15,9850-0,0187×X1+0,2006×X2–1,9025×X3+19,0493×X4–
–0,0025×X5+0,354×X6–2,358×X7+1,532×X8–0,354×X9–0,236×X10;

де $ПІ_{(БА)}$, — величина прогностичного індексу бронхіальної астми (в умовних одиницях); X1 — стать дитини (1 — чоловіча, 2 — жіноча), X2 — наявність обтяженого алергологічного анамнезу з боку батьків (0 — не обтяжений, 1 — обтяжений), X3 — тривалість алергологічного анамнезу дитини (0 — вперше виявлено, 1 — до 1 року, 2 — 1–3 роки, 3 — понад 3 роки), X4 — вік дитини, X5 — середня температура повітря за останній тиждень, X6 — прогнозована середньодобова швидкість вітру на день обстеження, X7 — прогнозована середньодобова відносна вологість на день обстеження, X8 — наявність дощу на день обстеження (0 — ні, 1 — так), X9 — середня кількість пилкових зерен протягом тижня, X10 — результати алергологічних проб на рослин, палінація яких передбачається (0 — реакція відсутня, 1 — реакція «+», 2 — реакція «++», 3 — реакція «+++»; при полісенсибілізації враховується найбільше значення).

У випадку, якщо $ПІ_{(БА)} >1,621$, встановлюють високу вірогідність загострення бронхіальної астми, а якщо $ПІ_{(БА)} \leq 1,621$ — роблять заключення про його невисоку вірогідність.

Ефективність способу ілюструє наступний приклад. ПацієнтА., хлопчик, вік 10 років, в анамнезі — атопічна бронхіальна астма протягом понад 3 років; з боку батьків алергологічний анамнез обтяжений. За метеорологічними даними, останній тиждень середня температура повітря склала 23,7 °С, середньодобова прогнозована швидкість вітру — 5 м/с,середньодобова прогнозована відносна вологість повітря — 53 %; дощу на день обстеження не було. Згідно аеропалінологічним даним, середня кількість пилкових зерен протягом тижня становила 107 п. з./$м^3$. В результаті обстеження за стандартними протоколами зроблено висновок про низьку вірогідність загострення. При обстеженні за способом, який заявляється, отримано величину $ПІ_{(БА)}=15,9850-0,0187\times1+0,2006\times1–1,9025\times3+19,0493\times10–0,0025\times23,7+0,354\times5–2,358\times53+1,532\times0–0,354\times172–0,236\times2=1,632$ у. о. і зроблено висновок про високий ризик загострення бронхіальної астми. Протягом подальшого спостереження у двотижневій динаміці підтверджено загострення БА і проведено відповідні лікувально-профілактичні заходи.

Модель було апробовано катамнестично. Відібрано 20 історій хвороб дітей з атопічною БА та пилковою сенсибілізацією, серед яких 10 — у періоді загострення, 10 — у періоді ремісії. Було обчислено ПІ згідно запропонованій моделі та встановлено їх збіжність з клінічною картиною у 7 та 10 випадках для хворих у періодах загострення та ремісії відповідно. При перевірці вірогідності прогнозів згідно міжнародних рекомендації щодо рівню контролю виявлено збіжність розрахунків з наявністю загострення та ремісії у 5 та 9 випадках відповідно. Таким чином, застосування моделі дозволяє збільшити ефективність прогнозу перебігу БА на 15 %.

Висновки

1. Потужним засобом поліпшення прогнозування перебігу атопічної бронхіальної астми з пилковою сенсибілізацією у дітей є застосування методів логіко-статистичного аналізу із побудовою математичної моделі патологічного процесу з урахуванням його ключових клініко-патогенетичних факторів.

2. Запропонована математична модель прогнозування перебігу атопічної БА у дітей з пилковою сенсибілізацією дозволяє підвищити ефективність прогнозу на 15 % в порівнянні з оцінкою за рівнем контролю, об’єктивізувати призначення базисної терапії та попередити загострення хвороби.

Перспективою подальших досліджень є продовження вивчення прогностичного потенціалу окремих факторів атопічної бронхіальної астми з пилковою сенсибілізацією у дітей на засадах доказової медицини із залученням штучних нейронних мереж та інших потужних методів багатомірного аналізу.

Література

(відповідно положенням ДСТУ ГОСТ 7.1:2006)

1. Global variation in the prevalence and severity of asthma symptoms: phase three of the International Study of Asthma and Allergiesin Childhood (ISAAC) / C. K. W. Lai, R. Beasley, J. Crane [et al.] // Thorax. — 2009. — No. 64. — P. 476–483.

2. Огнев В. А. Эпидемиология астмы и аллергии у детей. По материалам международной программы по изучению астмы и аллергии у детей (International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) : монография / В. А. Огнев. — Харьков : Щедра садиба плюс, 2015. — 336 с.

3. Уманец Т. Р. Бронхиальная астма и аллергический ринит: пути оптимизации комплайенса и эффективности лечения / Т. Р. Уманец // Астма і алергія. — 2015. — № 1. — С. 61–64.

4. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2016 update) / J. M. FitzGerald, E. D. Bateman, L.-Ph. Boulet [et al.] [Електронний документ]. — Режим доступу: www.ginasthma.org.

5. Пат. 100995, UA, МПК A61B 5/00, G01N 33/497. Спосіб діагностики неконтрольованого перебігу бронхіальної астми в дітей шкільного віку / Колоскова О. К., Безруков Л. О., Білоус Т. М., Ортеменка Є. П. ; заявник і патентовласник Буковинський державний медичний університет. — № u201414093; заявл. 29.12.2014 ; опубл. 25.08.2015, Бюл. № 16.

6. Пат. 94640, UA, МПК A61P 11/06. Спосіб прогнозування появи нападу бронхіальної астми / Волошин С. Б. ; заявник і патентовласник Державний вищий навчальний заклад «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського». — № u201405628; заявл. 26.05.2014 ; опубл. 25.11.2014, Бюл. № 22.

7. Пат. 99863, UA, МПК A61B 10/00. Спосіб прогнозування перебігу бронхіальної астми / Ємець О. В., Павлик О. В. ; заявник і патентовласник

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця. — № u201500443; заявл. 21.01.2015 ; опубл. 25.06.2015, Бюл. № 12.

8. Пат. 100494, UA, МПК A61P 11/06, A61B 17/24, A61B 10/00, C12N 15/00. Спосіб прогнозування ступеня тяжкості перебігу бронхіальної астми у дітей / Костроміна В. П., Горовенко Н. Г., Стриж В. О., Речкіна О. О., Россоха З. І., Кир'яченко С. П., Ярощук Л. Б., Дорошенкова А. С., Промська Н. В., Кравцова О. М. ; заявник і патентовласник Державна установа «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України». — № u201501518; заявл. 23.02.2015 ; опубл. 27.07.2015, Бюл. № 14.

9. Пат. 93943, UA, МПК G01N 33/00. Спосіб діагностики тяжкості перебігу полінозу / Гоженко А. І., Гармідер О. В., Мащенко А. Ю. ; заявник і патентовласник Гоженко А. І., Гармідер О. В., Мащенко А. Ю. — № u201404165; заявл. 17.04.2014 ; опубл. 27.10.2014, Бюл. № 20.

10. Пат. 69217, UA, МПК A61K 39/00. Спосіб визначення оптимальної кратності повторних курсів алерген-специфічної імунотерапії у хворих на поліноз / Дитятковська Є. М. ; заявник і патентовласник Дитятковська Є. М. — № u201111278; заявл. 23.09.2011 ; опубл. 25.04.2012, Бюл. № 8.

11. Пат. 53449, UA, МПК G01N 5/00. Спосіб прогнозування аеропалінологічної ситуації / Приходько О. Б., Ємець Т. І. ; заявник і патентовласник Запорізький державний медичний університет. — № u201003287; заявл. 22.03.2010 ; опубл. 11.10.2010, Бюл. № 19.

12. Довідник з алергології : Наукове-методичне видання / За ред. Пухлика Б. М. — К. : ТОВ «Доктор-Медиа», 2011. — 394 с. – С. 158–160.

13. Пат. 31216, UA, МПК (2006) АО1К55/00. Пристрій для визначення пилку та спор у повітрі / Приходько О. Б. ; заявник і патентовласник Запорізький державний медичний університет. — № u200714642; заявл. 24.12.2007 ; опубл. 25.03.2008, Бюл. № 6.

14. Ланг Т. А. Как описывать статистику в медицине / Т. А. Ланг, М. Сесик ; пер. с англ. под ред. В. П. Леонова. — М. : Практическая медицина, 2011. — 480 с.

Література

(відповідно положенням правил підготовки статей до Одеського медичного журналу)

1. Lai CK, Beasley R, Crane J, Foliaki S, Shah J, Weiland S; International Study of Asthma and Allergies in Childhood Phase Three Study Group. Global variation in the prevalence and severity of asthma symptoms: phase three of the International Study of Asthma and Allergiesin Childhood (ISAAC) *Thorax*. 2009; 64(6):476-83.

2. Ognev VA. Epidemiology of asthma and allergy in children. By materials of international program for study of asthma and allergies in children (International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC), *Epidemiologiia astmy i allergii u detei. Po materialam mezhdunarodnoi programmy po izucheniiu astmy i allergii u detei (International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)*: Kharkov : Shadra sadyba plus; 2015.

3. Umanets TP. Bronchial asthma and allergic rhinitis: ways of optimization of compliance and treatment efficacy, *Bronhialnaia astma i allergicheskii rinit: puti optimizatcii komplaiensa i effektivnosti lecheniia*. *Asthma and allergy*. 2015; 1:61-4.

4. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2016 update); 2016 [cited 2016 Jul 11]. Available from: http://ginasthma.org.

5. Koloskova OK, Bezrukov LO, Bilous TM, Ortemenka YP, inventors; Bukovyna State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, assignee. Method for diagnosticating uncontrolled run of bronchial asthma in school-age children. Ukraine patent UA u201414093. 2014 Dec 29.

6. Voloshyn SB, inventor; State Higher Educational Institution "Ternopil State Medical University" of Ministry of Health of Ukraine, assignee. Method for predicting the appearance of asthma attacks. Ukraine patent UA u201405628. 2014 May 26.

7. Yemets OV, Pavlyk OV, inventors; National O. Bohomolets Medical University, assignee. Method of prognosis of asthma. Ukraine patent UA u201500443. 2015 Jan 21.

8. Kostromina VP, Horovenko NH, Stryzh VO, Rechkina OO, Rossokha ZI, Kiriachenko SP, Yaroschuk LB, Doroshenkova AS, Promska NV, Kravtsova OM, inventors; Yanovskyi National Institute Of Phthisiology and Pulmonology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine Public Institution, assignee. Method for predicting severity of bronchial asthma in children. Ukraine patent UA u201501518. 2015 Feb 23.

9. Hozhenko AI, Garmider OV, Maschenko AY, inventors and assignees. Method for diagnosis of severity of course of pollinosis. Ukraine patent UA u201404165. 2014 Apr 17.

10. Dytiatkovskaia YM, inventor and assignee. Method for determining optimal number of repeated courses of allergen-specific immunotherapy in patients with pollinosis. Ukraine patent UA u201111278. 2011 Sept 23.

11. Prykhodko OB, Yemets TI, inventors; Zaporizhia State Medical University, assignee. Method for prediction of aeropolinological situation. Ukraine patent UA u201003287. 2010 March 22.

12. Pukhlyk BM, editor. Reference in allergology, Dovidnik z alergologiyi: Kyiv: Doctor-Media, Ltd.; 2011. p. 158-60.

13. Prykhodko OB, Kuznetsova OD, Kolinko HY, inventors; Zaporizhia State Medical University, assignee. Device for determining pollen and spores in air. Ukraine patent UA u200714642. 2007 Dec 24.

14. Lang TA, Sesik M. How to describe statistics in medicine, *Kak opisyvat statistiku v meditcine*: Moskow : Practicheskaya Meditsina; 2011.

УДК: 616.248-022.854-053.2-037-036:612.017.3

А. В. Серветник, В. А. Клименко

Прогнозирование течения атопической бронхиальной астмы с пыльцевой сенсибилизацией у детей

Обследованы 46 детей 3–18 лет с интермиттирующей (36 пациентов) и легкой персистирующей (10 пациентов) формами бронхиальной астмы и сенсибилизацией к пыльцевым аллергенам, подтвержденной результатами кожных прик-тестов. Аеропалинологическое исследование проводилось волюметрическим методом. С помощью дискриминантного анализа аеропалинологических, антроподемографических, клинико-анамнестических, аллергологических показателей выявлены факторы риска обострения БА. Модель позволяет повысить эффективность прогноза течения БА на 15 %.

Ключевые слова: дети, пыльцевая сенсибилизация, бронхиальная астма, обострение, палинация.

UDC: 616.248-022.854-053.2-037-036:612.017.3

A. V. Servetnyk, V. A. Klymenko

Prognosis of course of atopic bronchial asthma with pollen sensibilization in children

Background. The topicality of bronchial asthma in children is defined by its growing global prevalence, inclination to severe course, medico-social burden etc.

Aim of this research was to improve the efficacy of basic therapy of atopic bronchial asthma with pollen sensibilization in children by prognosis of exacerbation with taking into account of child's phenotype and aeropalinological monitoring data.

Methods. Forty-six children 3-18 years old with intermittent (36) and mild persistent (10) forms of bronchial asthma and sensibilization to pollen (proved by skin allergic prick test) have been studied with standard methods. Aeropallinological investigation has been conducted by volumetric method, pollen identification – using specialized data bases. The incremental discriminant analysis was applied to build the prognostic models.

Results. The logico-statistical analysis of aeropallinological, anthropodemographic, clinico-anamnestic, allergological parameters allowed to reveal the risk factors for bronchial asthma exacerbation, develop mathematical model and to calculate the prognostic index as a discriminant function. Further approvement of the model has showed its reliability and improvement of exacerbation prognosis by 15 %.

Conclusion. The proposed discriminant model for prognosis of course of atopic bronchial asthma with pollen sensibilization in children allows to improve an efficacy of forecast comparing with standard control level estimation and to objectivize an administration of basic therapy, prevent exacerbation.

Key words: children, pollen sensibilization, bronchial asthma, exacerbation, pallination.

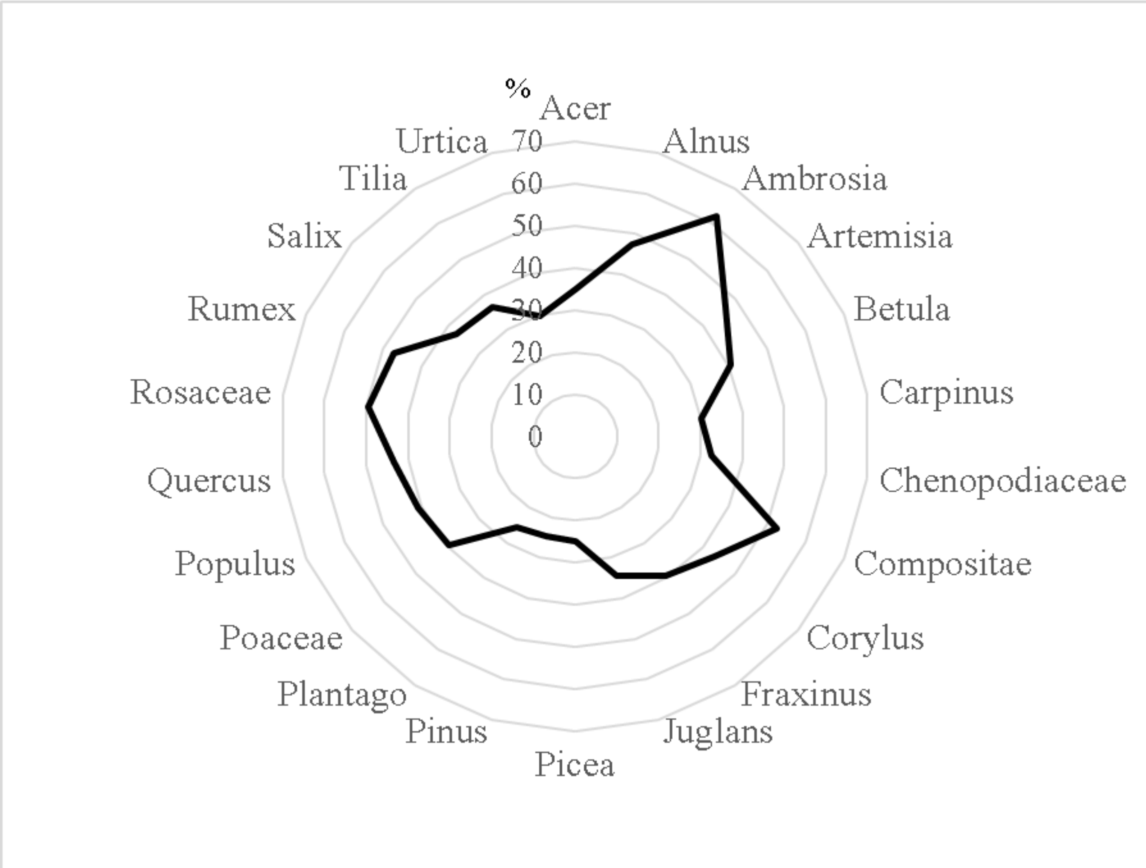

Рис. 1. Частота сенсибілізації до окремих пилкових алергенів у дітей Харківського регіону

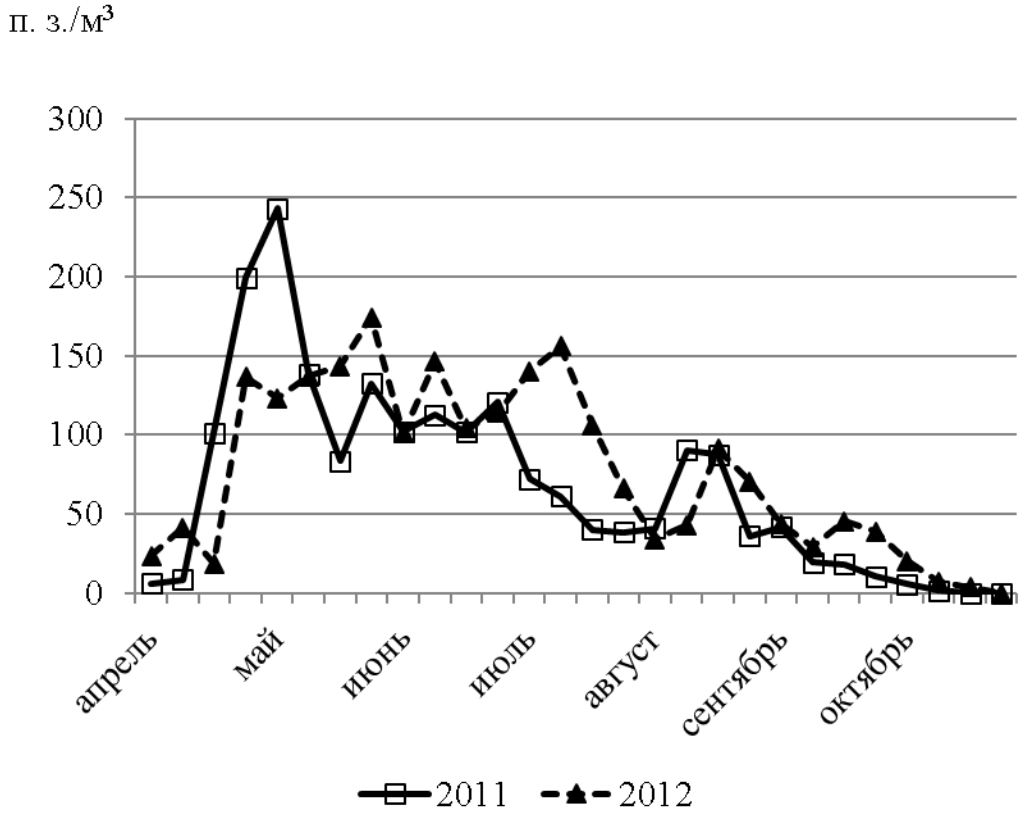

Рис. 2. Дані аеропалінологічного моніторингу в Харківському регіоні