

УДК 616.248-053.2-08:616.233

*O.K. Koloskova, O.O. Shahova, N.K. Bogutska***INDICATORS OF THE BRONCHIAL LABILITY AND HYPERREACTIVITY IN CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA AND EXERCISE INDUCED BRONCHOCONSTRICTION**

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi

Abstract. The results of the analysis of the bronchial hyperreactivity indicators in 60 children suffering from asthma with exercise induced bronchoconstriction and without exercise induced bronchospasm are presented in the article. It has been established that higher bronchial lability was typical for children with asthma and exercise induced bronchoconstriction. The bronchial hypersensitiv-

ity to inhaled histamine in a concentration less than 0,4 mg/ml with 77 % specificity, 71 % post-test probability and significant odds ratio indicate a phenotype of childhood asthma with exercise induced bronchoconstriction.

Key words: asthma, children, phenotype, hyperreactivity, bronchial lability.

Introduction. Bronchial asthma (BA) is considered to be a multifactorial disease characterized by recurrent episodes of reverse variable bronchial obstruction, which are based on the increased airway hyperresponsiveness (AHR) to various stimuli [5, 6]. Nonspecific AHR to direct and indirect triggers may be considered as a key phenomenon of asthma, which is the basis of formation of its clinical symptoms, frequency and severity of exacerbations, AHR determines the course, severity, and controllability of the disease in general [8]. Bronchoconstriction caused or induced by exercise (EIB) often manifests among the first symptoms of BA, which may be a possible sign of bronchial hyperreactivity, which, in turn, is a diagnostic marker of BA [2, 4]. EIB is a transient narrowing of the inferior respiratory tract after significant physical activity with a decrease in forced expiratory volume in the first second by 10-15 % as compared to the basic value. EIB prevalence among patients with asthma is up to 90 % [10, 11]. Contradictory relationship exists between nature and severity of chronic inflammation of the bronchi, their hypersensitivity and hyperreactivity, which even starts to be doubtful in case they are used for clinical purpose [9]. There is a lack of scientific research on the evaluation of the diagnostic value of bronchial lability and hyperreactivity for verification of clinical subphenotypes of the different variants of the disease in order to determine the optimal therapeutic approaches in children [12].

Objective. To assess the indicators of nonspecific airway reactivity in children with asthma and EIB.

Material and methods. To achieve this goal according to the principles of bioethics in the Pulmonology Department of the Regional Pediatric Hospital (Chernivtsi) using simple random sample a cohort of school children with BA was generated and two clinical groups were formed. The first (I) group consisted of 30 children with asthma phenotype, accompanied by EIB (manifestation of bronchospasm after exercise in anamnesis, and index of bronchospasm (IBS) after dosed physical exercise (DFE) equal to at least 15 %), or "exercise induced

asthma". IBS was determined according to the recommendations [3] by assessing the response to DFE:

$$IBS = (FEV_{1\text{initial}} - FEV_1 \text{ after DFE}) / FEV_{1\text{initial}} \times 100\%$$

The II clinical group (control) included 30 patients, diagnosed with asthma whose phenotype was not characterized by above mentioned signs. At the average, the indices of bronchospasm in children in basic clinical group (according to both FEV_1 and MEF_{25-75}) were 3-5 times higher in comparison with the control group and nearly twice higher than the threshold of 15 %.

According to the main clinical features the groups of comparison were not significantly different. There were 63,3 % of boys in both clinical groups. There were 63,3±8,0% of inhabitants of the rural region among the children with asthma phenotype with EIB vs 66,7±8,8 % in the control group; the average age of the members of the first clinical group was 12,0±3,3 years, in children of the group of comparison – 11,1±3,4 years ($p>0,05$).

Bronchial lability was determined according to the recommendations [7] by assessing their response to DFE and inhalation of short acting β_2 -agonists (200 mcg of salbutamol) followed by calculation of bronchial lability as the sum of the components – IBS and bronchodilation index (IBD). A bronchomotor test to salbutamol was considered to be positive if IBD increased by more than 12 %.

Research of the bronchial hypersensitivity was performed using standardized spirometric test of histamine inhaling [2] on the basis of recommendations for standardization of the study [3]. Assessing the threshold concentration of histamine (PC_{20H}) was used to determine airway hypersensitivity [3].

Statistical analysis of the data was carried out from the position of Biostatistics [1]. The evaluation of the diagnostic value of tests was determined using sensitivity, specificity, positive predictive value and negative results and likelihood ratio test results. Risk assessment of the event realization was held on the basis of probability values of relative risk, odds ratio and post-test probability, as well as their confidence intervals.

Results and discussion. The estimation of parameters of bronchial lability in children of the groups of comparison, including IBD after the inhalation of salbutamol and mean values of the integrative indicator of the bronchial lability (ILB), are presented in table 1.

Thus, the significant difference between the values of the dilatation of the bronchi in response to the test with inhaled short-acting β_2 -agonist was revealed in patients of the main group: in children with exercise-induced asthma phenotype IBD and IBL were almost three times higher. Indices of the bronchial dilatation more than 15 % to confirm exercise-induced asthma were characterized by the specificity – 87 %, predictive value of a positive result – 73 %, but a significant proportion of false negative results – 58 %. The relative risk of asthma phenotype with EIB (in the case of IBD which exceeded 15 %) was 1,7 (95 % CI: 0,6-4,8) with odds ratio of 3,8 (95 % CI: 1,0-13,7).

Evident bronchial lability (IBL over 12 %) was observed in 90 % of patients of the main clinical group and only in 50 % of children with asthma without EIB ($P < 0,05$). Significantly increased bronchial lability (IBL more than 20 %) more frequently was recorded among patients with asthma phenotype accompanied by EIB (in 83,3 %) as compared to the second clinical group (13,3 %, $P < 0,05$). Risk indicators of the presence of ILB over 20 % were higher in patients with exercise-induced asthma phenotype as compared to the second group: relative risk – 5,3 (95 % CI: 2,1-13,5) and odds ratio – 32,5 (95 % CI: 7,8-135,1).

For a more detailed analysis of the sensitivity of the respiratory tract to DFE and bronchodilator effect

of the short-acting β_2 -agonists, the indicators of bronchial lability at different bronchial calibers were evaluated (table 2).

Thus, more expressive bronchial lability in patients with exercise induced asthma does not depend on the caliber of the bronchi, and is defined by both bronchospasmodic and bronchodilative components. Negative bronchomotor test with salbutamol at the level of small bronchi was observed only in 6,7 % of patients with exercise-induced asthma and almost in every third representative of the second clinical group (27 %, $P > 0,05$). However, excessive bronchodilation (IBD over 30 %) significantly more often was recorded in children with asthma and EIB (30 %) than in patients with asthma phenotype without EIB (16 %, $P < 0,05$).

The trend towards greater severity of the bronchial hyperresponsiveness was revealed in children with exercise-induced asthma phenotype. In particular, PC_{20H} was $1,2 \pm 0,4$ mg/ml in patients of the main group versus $2,3 \pm 0,8$ mg/ml in the representatives of the group of comparison ($p > 0,05$). It was noted that the expressive bronchial hyperresponsiveness ($PC_{20H} < 0,4$ mg/ml) was observed in more than half of the patients of the main clinical group (56 %) and only in 22 % of children of the group of comparison ($p > 0,05$) and increased the relative risk of the exercise-induced asthma phenotype by 1,9 (95 % CI: 0,8-4,4) with odds ratio of 4,3 (95 % CI: 1,2-15,4). Post-test probability of detecting of the exercise-induced phenotype of asthma in excessive airways hypersensitivity was equal to 71 % at moderate specificity (77,3 %). Diagnostic value of the indicators of the bronchial lability and hypersensitivity in confirming the exercise-induced bronchial asthma as compared

Table 1

Indicators of bronchial lability in schoolchildren of clinical groups (M \pm m)

Clinical groups of children with BA		Number. of children	Bronchodilation index, %	Index of bronchial lability, %
I	Children with EIB	30	15,6 \pm 2,8	41,4 \pm 3,1
II	Children without EIB	30	6,7 \pm 1,4	12,5 \pm 1,4
p			<0,05	<0,05

Table 2

Indicators of the bronchial lability of the different caliber of bronchi in children of the clinical groups (M \pm m)

Caliber of bronchi	Bronchial lability indices, %	Children with BA and EIB, n=30	Children with BA and without EIB, n=30	p
Small	IBS	24,8 \pm 4,9	6,4 \pm 2,1	<0,05
	IBD	29,6 \pm 5,5	19,0 \pm 3,0	>0,05
	IBL	57,1 \pm 6,5	24,8 \pm 3,3	<0,05
Medium	IBS	34,5 \pm 2,9	10,5 \pm 2,2	<0,05
	IBD	37,7 \pm 5,9	16,1 \pm 3,3	<0,05
	IBL	71,7 \pm 5,7	26,7 \pm 3,4	<0,05
Large	IBS	32,1 \pm 2,9	11,8 \pm 1,7	<0,05
	IBD	28,4 \pm 7,5	9,9 \pm 3,5	<0,05
	IBL	61,7 \pm 6,7	22,3 \pm 3,4	<0,05

Table 3

Diagnostic value of parameters of nonspecific bronchial hyperreactivity in confirming BA with EIB

Indices of bronchial lability and hyperresponsiveness	Diagnostic value, %				Likelihood ratio	
	Sensitivity	Specificity	predictive value		of positive result	of negative result
			positive result	negative result		
IBD >20%	92	60	37	97	21,3	0,4
IBL > 30%	26	84	71	42	1,6	0,8
PC ₂₀ H <0,4 mg/ml	56	77	49	61	2,5	0,6

to the opposite phenotype of asthma is shown in the table 3.

Consequently, indicators of the bronchial lability and hyperresponsiveness for confirming the exercise induced bronchial asthma as compared to its opposite phenotype were highly specific, but with a significant proportion of false negative results.

Conclusions

1. Excessive bronchial lability is typical for children with exercise-induced asthma. IBL over 30 % was highly significant with high proportion of false negative results to confirm asthma with EIB as compared to the opposite phenotype.

2. IBD which exceeds 20 % is the most sensitive indicator in detecting exercise-induced asthma with a significant level of likelihood ratio, which reflects a high lability of the airways in exercise testing.

3. Indicators of the bronchial hypersensitivity to inhaled histamine in a concentration less than 0.4 mg/ml with moderate specificity, post-test probability and significant odds ratio confirm exercise-induced asthma phenotype.

Prospects for future research – identifying the main paraclinic characteristics of the disease which reflect inflammation and bronchial hyperresponsiveness in children with BA and EIB.

References

1. Біостатистика: [за ред. проф. В.Ф. Москаленка]. – К.: Книга плюс, 2009. – 184 с.
2. Anderson S.D. Assessment of EIB: What You Need to Know to Optimize Test Results / S.D. Anderson, P. Kipelen // Immunology And Allergy Clinics of North America. – 2013. – Vol. 33, № 3. – P. 363-368.
3. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline: Exercise-induced Bronchoconstriction /

- J.P. Parsons, T.S. Hallstrand, J.G. Mastrorade [et al.] // Am. J. of respiratory and critical care medicine. – 2013. – Vol. 187, №9. – P. 1016-1027.
4. Assessment of Exercise-Induced Bronchoconstriction in Adolescents and Young Children / J.C. van Leeuwen, J.M. Driessen, E.T. Kersten [et al.] // Immunology And Allergy Clinics of North America. – 2013. – Vol. 33, № 3. – P. 381-394.
5. Exercise-induced bronchoconstriction and asthma / D.M. Dryden, C.H. Spooner, M.K. Stickland [et al.] // Rep. Technol. Assess. (Full Rep). – 2010. – Vol. 189. – P. 1-154.
6. Exercise-Induced Wheeze, Urgent Medical Visits, and Neighborhood Asthma Prevalence / T.R. Mainardi, R.B. Mellins, R.L. Miller [et al.] // Pediatrics. – 2013. – Vol. 131, № 1. – P. 127-135.
7. Exercise-induced bronchospasm in children with asthma in the United States: Results from the Exercise-Induced Bronchospasm Landmark Survey / N.K. Ostrom, N.S. Eid Craig, T.J. Colice [et al.] // Allergy and Asthma Proceedings. – 2011. – Vol. 32, № 6. – P. 425-430.
8. Hilberg T. Etiology of exercise-induced asthma: physical stress-induced transcription / T. Hilberg // Curr. Allergy Asthma Rep. – 2007. – Vol. 7 (1). – P. 27-32.
9. Methacholine-induced airway hyper-reactivity phenotypes / E.J. Gartman, E.K. Dinino, P. Koo [et al.] // J. Asthma. – 2013. – Vol. 50, № 6. – P. 629-633.
10. Perception of bronchoconstriction: a complementary disease marker in children with asthma / M. Nuijsink, W.C. Hop, J.C. Jongste [et al.] // J. Asthma. – 2013. – Vol. 50, № 6. – P. 560-564.
11. Rethinking the Prevalence of Exercise Induced Bronchoconstriction in Patients with Asthma / J.M. Gaffin, A. Bouzaher, M. McCown [et al.] // Ann. Allergy Asthma Immunol. – 2013. – Vol. 111, № 6. – P. 567-568.
12. What Makes a Difference in Exercise-Induced Bronchoconstriction: An 8 Year Retrospective Analysis / Han-Ki Park, Jae-Woo Jung, Sang-Heon Cho [et al.] // PLoS One. – 2014. – Vol. 9, № 1. – P. 87-155.

ПОКАЗАТЕЛИ ЛАБИЛЬНОСТИ И ГИПЕРРЕАКТИВНОСТИ БРОНХОВ У ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ ФИЗИЧЕСКОГО УСИЛИЯ

О.К. Колоскова, А.А. Шахова, Н.К. Богуцкая

Резюме. Результаты анализа показателей гиперреактивности бронхов у 60 детей, больных бронхиальной астмой с бронхоконстрикцией физического усилия и без бронхоспазма физического напряжения, представлены в статье. Установлено, что детям, больным бронхиальной астмой физического усилия, присуща выраженная лабильность бронхов. Показатели гиперчувствительности бронхов к ингаляции гистамина в концентрации менее 0,4 мг/мл со специфичностью 77 %, посттестовой вероятностью 71 % и с достоверным соотношением шансов свидетельствуют о наличии у детей фенотипа астмы физического напряжения.

Ключевые слова: бронхиальная астма, дети, фенотипы, гиперреактивность, лабильность бронхов.

**ПОКАЗНИКИ ЛАБІЛЬНОСТІ ТА ГІПЕРРЕАКТИВНОСТІ БРОНХІВ У ДІТЕЙ,
ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ ФІЗИЧНОГО ЗУСИЛЛЯ***О.К. Колоскова, О.О. Шахова, Н.К. Богуцька*

Резюме. Результати аналізу показників гіперреактивності бронхів у 60 дітей, хворих на бронхіальну астму з бронхоконстрикцією фізичного зусилля та без бронхоспазму фізичної напруги, представлені в статті. Встановлено, що дітям, хворим на бронхіальну астму фізичного зусилля, притаманна виразніша лабільність бронхів. Показники гіперчутливості бронхів до інгаляцій гістаміну в концентрації менше 0,4 мг/мл зі специфічністю 77 %, посттестовою вірогідністю 71 % та з вірогідним співвідношенням шансів свідчать про наявність у дітей фенотипу астми фізичної напруги.

Ключові слова: бронхіальна астма, діти, фенотипи, гіперреактивність, лабільність бронхів.

Буковинський державний медичний університет (м. Чернівці)

Рецензент – проф. Т.В. Сорокман

Buk. Med. Herald. – 2014. – Vol. 18, № 4 (72). – P. 60-63

Надійшла до редакції 30.10.2014 року

© О.К. Koloskova, O.O. Shahova, N.K. Bogutska, 2014

УДК 612.017.11-021.3-053.2-07

*Л.В.Костюченко***РАННЯ ДІАГНОСТИКА ТЯЖКИХ КОМБІНОВАНИХ ІМУНОДЕФІЦИТІВ**

КЗЛОР «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр», м. Львів

Резюме. Тяжкий комбінований імунodefіцит – велика гетерогенна група генетично детермінованих дефектів імунітету з глибоким дефіцитом кількості і/або функції Т- і В-лімфоцитів, а іноді і NK-клітин. У роботі представлено досвід роботи з хворими на тяжкі комбіновані імунodefіцити з метою встановлення ранніх клінічних та лабораторних маркерів SCID. Проведено клінічно-генеалогічний та клінічно-лабораторний аналіз 22 хворих на SCID і пацієнтів групи порівняння, визначено найбільш типові ознаки хвороби та час їх появи. Встановлено, що при SCID хворі не мають особ-

ливих специфічних клінічних симптомів до маніфестації інфекцій, а ранніми ознаками хвороби можуть бути обтяжений випадками смерті дітей у ранньому віці сімейний анамнез та лімфопенія нижче $3,0 \times 10^9/\text{л}$ у 77,3 % осіб, що може використовуватись як скринінгова лабораторна ознака в умовах України. Запропоновано алгоритм діагностики SCID та обговорено доцільність впровадження в практику неонатального скринінгу цієї патології.

Ключові слова: тяжкий комбінований імунodefіцит, діти, інфекційні ускладнення, рання діагностика.

Вступ. Тяжкий комбінований імунodefіцит (Severe combined immunodeficiencies, SCID) – це генетично гетерогенна група захворювань, які характеризуються глибоким порушенням функції або відсутністю Т- і В-клітин, а іноді і NK-лімфоцитів. Описано близько 20 нозологічних форм SCID, що відрізняються між собою характером успадкування, локалізацією генетичного дефекту, механізмами патогенезу, популяційним складом лімфоцитів, але мають схожі клінічні прояви [1,11]. Сумарна частота всіх варіантів SCID оцінюється як 1 на 50-75 тис. живих народжених [3].

Всі варіанти SCID мають спільні клінічні симптоми. Як правило, захворювання дебютує у віці до трьох місяців із тяжких резистентних до лікування інфекцій: ураження дихальних шляхів, персистувальна діарея, зумовлені як патогенними, умовно-патогенними, так і опортуністичними збудниками; гепатити різної етіології, шкірно-слизовий кандидоз. Хворі значно відстають у фізичному розвитку через постійні енергетичні

затрати на боротьбу з інфекціями та хронічну діарею [3, 4]. В імунологічній практиці SCID вважається «невідкладним станом», оскільки без належних імунореконструктивних втручань смертність даної категорії осіб сягає 100 % у віці до двох років, а ефект від лікування напряму залежить від своєчасності діагностики [3, 4]. Терапією першого вибору всіх форм SCID є реконституція імунної системи шляхом трансплантації стовбурових клітин кісткового мозку (ТСК) [6,8]. При ранньому її проведенні, контролі інфекційного синдрому та ретельному моніторингу, рівень виживання пацієнтів становить 97 % [3, 6].

В Україні діагностика SCID стала можливою впродовж останніх 15 років з впровадженням у практику флоуцитометричних методів імунодіагностики. Верифікація ж нозологічного варіанта SCID можлива лише за співпраці з ведучими європейськими центрами, що спеціалізуються з питань генетичної діагностики первинних імунodefіцитів. Тож дотепер більшість хворих на SCID гине в перші місяці життя від інфекційних