

Рецидивиращо свиркащо дишане в ранна детска възраст – диагностични и терапевтични предизвикателства

Д-р Валери Исаев

Клиника по педиатрия, УМБАЛ „Александровска“

Резюме

Рецидивиращото свирене (РС) при децата до 5-годишна възраст е свързано с хетерогенна група заболявания. Честотата на епизодите на свирене в този възрастов период и свързаните с тях спешни посещения при лекар, хоспитализации и отсъствия от работа на родителите поставят тези състояния в спектъра на здравните проблеми с важна социално-икономическа значимост. Вероятността епизодите на РС да представляват ранна проява на бронхиална астма прави тези състояния сериозно диагностично и терапевтично предизвикателство за общопрактикуващи лекари, педиатри и специалисти.

Този литературен обзор се опитва да систематизира последните постижения от многобройните проучвания в тази област, насочени към изясняване на рисковите фактори, прогнозата и определянето на диагностичното и терапевтичното поведение при децата с РС в ранна детска възраст.

Ключови думи: рецидивиращо свирене, астма, ранна детска възраст, диагностични и терапевтични алгоритми

Recurrent Wheezing In Children Up To 5 – Diagnostic and Therapeutic Challenges

Valery Issaev

Pediatric Clinic, University Hospital "Alexandrovskia"

Abstract

Recurrent wheezing (RW) in children up to 5 years of age is associated with a heterogeneous group of diseases. They have big socio-economic importance among the spectrum of main health issues because of the frequency of wheezing episodes and related emergency visits, hospitalizations and parents' absence from work. The probability that RW represents as bronchial asthma makes these conditions a serious diagnostic and therapeutic challenge for general practitioners, pediatricians and specialists. This review makes an attempt to summarize and clarify the diagnostic and therapeutic approaches in children with RW in the age up to 5 yr.

Key words: recurrent wheezing, asthma, early childhood, diagnostic and therapeutic algorithms

Рецидивиращото свиркащо дишане (РСД) е един от най-честите симптоми, свързани с респираторните заболявания при кърмачетата и децата на възраст до 5 години. В своята публикация, озаглавена The Challenge of Managing Wheezing in Infants, авторите Frei и Von Mutius казват: „По цял свят, хиляди пъти на ден, деца на възраст до 3 години със запушен нос, кашли-

ца и свирене посещават кабинетите на педиатри и ОПЛ. В западните страни една трета от децата имат поне един епизод на свирене до третия си рожден ден. Даже и при този огромен брой пациенти ние все още не знаем отговорите на редица основни въпроси:

- Каква е причината и типът на свирене при всяко отделно дете?

- Какво е бъдещето за всяко от тях?
- Как трябва да бъде лекувано?¹

Едно голямо лонгитудинално проучване в Австралия, обхващащо около 10 000 деца, след първия 2-годишен етап прави следните заключения: „Има важни разлики между свиренето при кърмачетата и децата до 5-годишна възраст както в естеството на заболяването, така и в рисковите фактори. Боледуването със свирене е често и това го принася то да се нареди сред важните здравни проблеми в този възрастов период“².

Свиркащото дишане (СД), „wheezing“ както е популярно в англосаксонската литература, се описва като продължителен високочестотен, музикален, респираторен звук с различна интензивност, по-често доловим по време на експириума, отколкото през инспириума. СД се проявява, когато има стеснение на част или на всички дихателните пътища (ДП) и ускоряване на въздушния поток през тях. Механизмът на възникване е вибрация на просвета им, вследствие на намаление на интрабронхиалното налягане при висока скорост на въздушната струя. При децата под 5-годишна възраст и особено при кърмачетата анатомо-физиологичните особености, които благоприятстват появата на свиркащо дишане, са: относително недоразвити и тесни ДП с по-богато кръвоснабдяване на лигавицата и интерстициума и склонност към колабиране. Налице са и лоша колатерална вентилация, намален еластичитет, недоразвита диафрагма. Освен това в този възрастов период децата боледуват многократно по-често от респираторни вирусни инфекции, които често протичат със СД.

В същото време СД е и най-честият симптом, свързан с астма. Той се среща при много различни условия, но повтарящо се свирене по време на сън или провокирано от физическа активност, смях или плач е съвместимо с диагнозата астма. Свиренето може да бъде интерпретирано различно, в зависимост от индивидуалните обстоятелства: наблюдаващите го (възрастни или деца); времето (ретроспективно или реално); околната среда или културния контекст, в който се среща. Тъй като много от малките деца могат да имат СД, свързано с вирусни инфекции, е трудно решаването на това кога свиренето, свързано с инфекция, е начална или повтаряща се проява на астма³.

Честотата на СД в този възрастов период е значителна: до 3-годишна възраст –

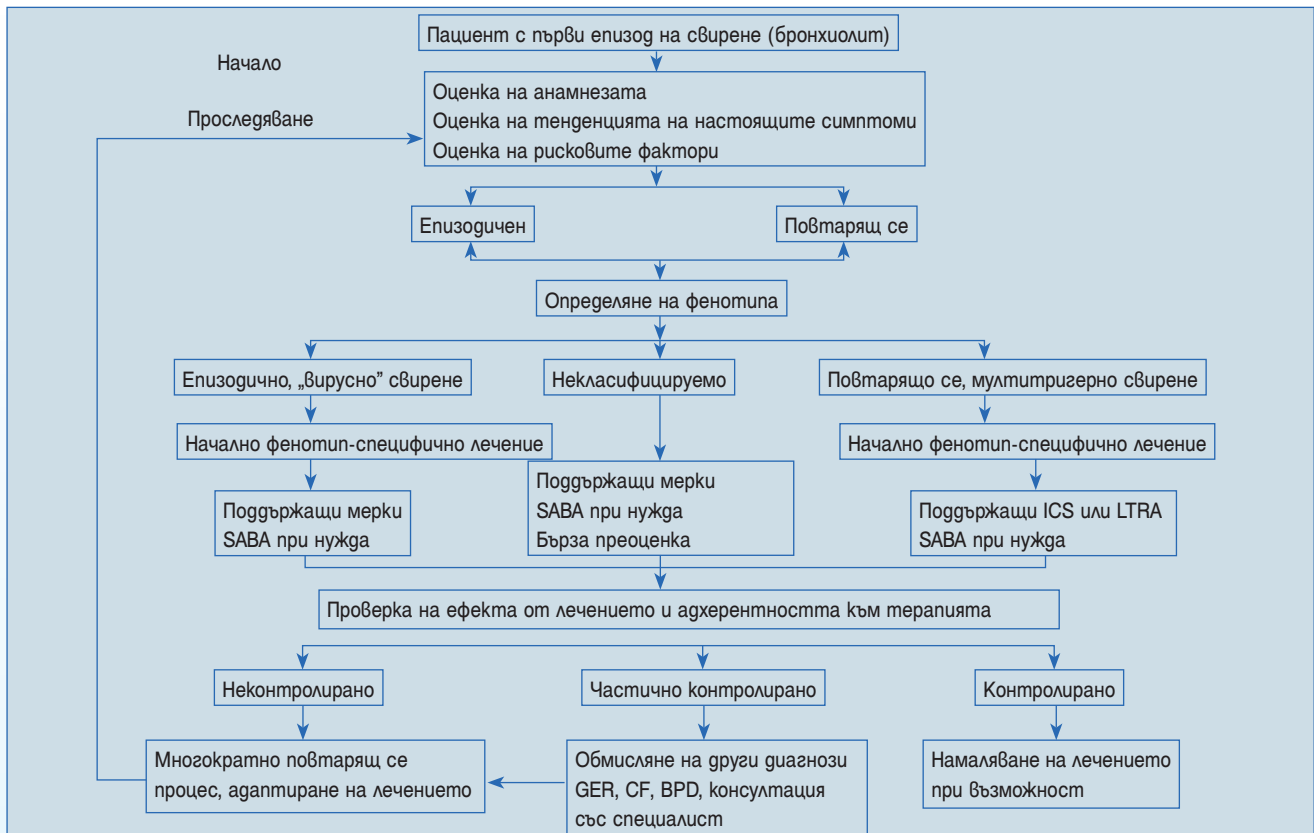
40%, а до 6 години – половината деца са имали поне един епизод на свирене. Проучване при 30 093 кърмачета намира, че при 45.2% от тях е имало поне един епизод на свирене, а при 20.3% е имало рецидивирание на свиренето. Средната честота на рецидивиращото свирене в центрове в Латинска Америка и Европа е било 21.4%, респективно 15.0%⁴.

Първите епизоди на свирене най-често са свързани с респираторни вирусни инфекции: RSV, риновирус, човешки метапневмовирус и грипен вирус, и почти винаги се определят като остър бронхиолит. Това е заболяване с добре дефинирана клинична картина, параклинични параметри и специфична възрастова граница, които позволяват сравнително лесно и точно поставяне на диагнозата и при което има утвърдено терапевтично поведение. Съвременните схващания препоръчват лечението на острия бронхиолит в голяма част от случаите да се провежда с адекватна хидратация на болното, осигуряване на проходимост на дихателните пътища и кислородолечение при необходимост. Търсенето на връзка между острия бронхиолит и бронхиалната астма в по-късна възраст е обект на дългогодишен интерес сред специалисти от различни направления, но резултатите от продължаващите проучвания, включително дългогодишни, лонгитудинални, все още не дават отговори на всички въпроси. Бактериалната колонизация на дихателните пътища при новородените също може да има значение за по-късното развитие на РСД и астма.

Диагностичните и терапевтичните проблеми започват с рецидивирание на епизодите на свирене. На фиг. 1 е предложен алгоритъм на поведение при пациенти с РСД¹.

Вижда се, че след първия епизод, оценяван най-често като остър бронхиолит, лечението обичайно включва бързодействащ β_2 -агонист, което е различно от споменатата по-горе схема. РСД налага освен по-широк диференциално-диагностичен подход, така и различни терапевтични стратегии. Те засягат както лечението на острите епизоди на бронхиална обструкция, протичащи със СД, така и продължително лечение, предназначено да осъществи контрол и/или превенция на рецидивите.

В табл. 1 е представена диференциалната диагноза на РСД в ранна детска възраст. Тя е сравнително широка, макар да не включва всички възможни причини за РСД. Важна е ро-



Фиг. 1. Алгоритъм на поведение при пациенти с РСД

SABA – бързодействащ β_2 -агонист; ICS – инхалаторен кортикостероид; LTRA – левкотриен-рецепторен антагонист

лята на инфекции като пертусис и туберкулоза, на болести като муковисцидоза, бронхо-пулмонална дисплазия или сърдечно-съдови заболявания, както и чужди тела в дихателните пътища, докато груги, като вродени имунодефицитни състояния или облитериращ бронхиолит, са твърде рядка патология.

При кърмачетата и децата до 5-годишна възраст най-често рецидивиращите епизоди на свиркащо дишане са свързани с респираторни вирусни инфекции. Тогава възниква и предизвикателството да се отговори дали това е начало на бронхиална астма, какво да бъде поведението при тези деца, как да бъдат лекувани. В търсенето на отговори на тези въпроси в последните години са работили многоброй-

ни изследователски екипи. Като резултат от тяхната работа бяха дефинирани фенотипове на свиренето (табл. 2), в зависимост от възрастта и провокиращите фактори, което да бъде полезно при разпознаването на хетерогенността на детската астма⁵. Те не представляват отделни заболявания, а са част от т.нар. „астма синдром“ и позволяват да се очертаят по-лесно прогностичните и терапевтични стратегии. Идентифицирането на фенотиповете на РСД и рисковите фактори, свързани с всеки един от тях, би могло да подпомогне прогнозирането на дълготрайния изход и да определи децата с висок риск, при които превантивната интервенция да бъде по-ефективна⁶. Вече съществуват и достатъчен брой лонгитудинални проучвания, които очертават някои техни специфични характеристики.

Група на „ранните транзиторни свиркачи“ е около 60% от децата с РС. То се наблюдава в първите три години от живота и преминава до шестата година. Макар че свиренето престава, в сравнение с децата, които никога не са свирили, децата от тази група имат намалена белодробна функция (БФ), която се задържа до 6-годишна възраст. В противоположност, „неатопичните свиркачи“ представляват 20% от

ДИФЕРЕНЦИАЛНА ДИАГНОЗА НА СВИРКАЩО ДИШАНЕ ПРИ ДЕЦА ДО 5 ГОДИНИ

Бронхиолит	Сърдечна недостатъчност
Бронхиална астма	Съдови аномалии
Пертусис	Медиастинални тумори
Туберкулоза	Трахеомалация
Аспирационни синдроми	Чужди тела
ГЕРБ	Облитериращ бронхиолит
Муковисцидоза	Малформации на ДС
БПД	Имунодефицитни състояния

Табл. 1. Диференциална диагноза на РСД в ранна детска възраст

гецата във възрастта до три години с РС. Тези деца имат по-чести епизоди през първата година от живота и могат да продължат да свирят през детството, но за тях е типично епизодите да стават по-редки към юношеството. БФ при „неатопичните свиркачи“ е леко понижена спрямо контролите от раждането до 11-годишна възраст, но те не показват бронхиална хиперреактивност при метахолинов провокационен тест. Третият фенотип се определя като „атопични свиркачи“ или свирене, свързано с IgE-сенситизация. Той наброява поне 20% от децата с РС под три години. Тези „атопични свиркачи“ имат нормална белодробна функция в кърмаческа възраст, но към шестата година БФ е намалена и е типично да се наблюдава бронхиална хиперреактивност.

В последните години се дефинират даже фенотипни субтипове на СД (никога, редки, ранни транзиторни, ранни пролонгирани, с интермедиерно начало, с късно начало, персистиращо свирене). Очаква се тяхното внимателно анализиране да допринесе за разкриване на важни обстоятелства относно етиологичните рискови фактори⁹. Необходимо е да бъде проучена ролята на локалните и системните имунни отговори, генетичните и епигенетични феномени, експозицията на околната среда, както и потенциалните взаимодействия на тези фактори преди появата на симптомите и в хода на клиничното протичане при пациенти с РСД.

Във възрастта до две и от три до пет години се очертават, макар и незначителни различия, в диагностичните и терапевтичните стратегии^{3, 5}.

Кърмачета (0–2 години). При тях персистирането на симптомите е важен индикатор за тежестта. По тази причина трябва да бъде доказано дали детето е имало свирене през повечето дни от седмицата през последните три месеца. Ако е така, тези деца могат да бъдат включени в категорията „персистиращо свирене“ след внимателно изключване на други причини. Децата с интермитентни прояви (рецидивирани епизоди) могат да бъдат категоризирани като имащи или тежко, или леко заболяване, в зависимост от нуждите от лечение (системни стероиди или хоспитализация).

■ Интермитентното епизодично свирене с каквато и да е тежест може да бъде неразпозната, неконтролирана астма, изоли-

1. Транзиторно свирене: Децата, които имат бронхиална обструкция през първите 2–3 години от живота, но след 3-годишна възраст тези прояви изчезват.
2. Неатопични свиркачи: Основният провокиращ момент на бронхиалната обструкция при тях са вирусни инфекции и по-късно в детството е налице тенденция към намаляване на тези проблеми.
3. Персистираща астма: Свирене, свързано с: <ul style="list-style-type: none"> ■ Клинични прояви на атопия (екзема, алергичен ринит и/или конюнктивит, хранителна алергия), еозинофилия в периферна кръв и/или повишени общи имуноглобулини Е; ■ Специфична IgE-свързана свръхчувствителност към храни в кърмаческа и ранна детска възраст и последваща към инхалаторни алергени; ■ Свръхчувствителност към инхалаторни алергени преди 3-годишна възраст, особено при свръхчувствителност и високи нива на експозиция към специфични целогодишни алергени в дома; ■ Родители с бронхиална астма.
4. Тежко интермитентно свирене: Редки остри епизоди на свирене, свързани с: <ul style="list-style-type: none"> ■ Минимални прояви на боледуване извън времето на респираторните заболявания; ■ Атопични характеристики, включително екзема, алергична свръхчувствителност и периферна кръвна еозинофилия.

Табл. 2. Фенотипове на свиренето

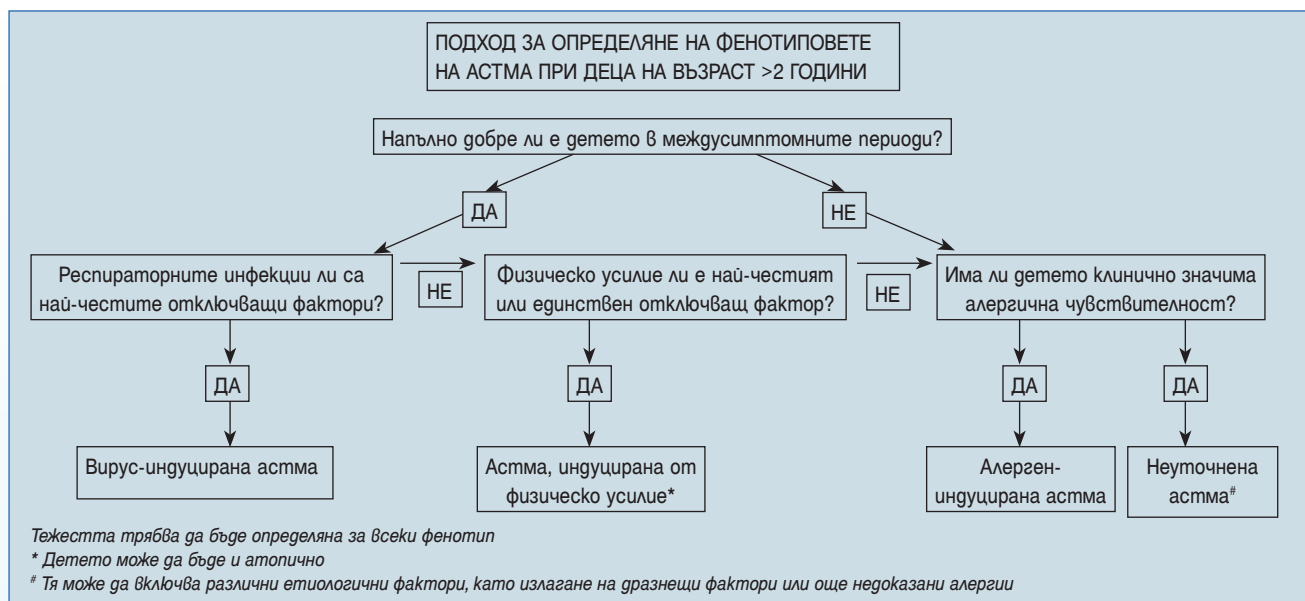
ран вирус-индуциран епизод или епизод на сезонна алерген-индуцирана астма.

■ Началното лечение е идентично при всички случаи: бързодействащ β_2 -агонист на всеки 4–6 часа за ден или повече, докато симптомите преминат. Има неяснота относно добавянето на други медикаменти.

■ Когато диагнозата е съмнителна или когато се налага употребата на бързодействащ β_2 -агонист да се повтаря по-често от всеки 6–8 седмици, би трябвало да се обмисли прилагането на опит за лечение с редовна контролираща терапия, за да се потвърдят дали симптомите са свързани с астма. Ако е налице подозрение за астма и епизодите на свирене са чести (три за сезон), трябва да се започне редовно контролиращо лечение. То е индицирано и при деца с по-редки, но по-тежки епизоди на вирус-индуцирано свирене.

Предучилищна възраст (3–5 години). При тях ключов диференциращ фактор е персистирането на симптомите през последната година (фиг. 2).

■ Ако симптомите изчезват напълно между епизодите и обичайно са свързани с „настинка“, най-вероятната диагноза може да бъде вирус-индуцирана астма. Вирусите са най-честият отключващ фактор в тази възрастова група.



Фиг. 2. Подход за определяне на фенотиповете на астма при деца на възраст >2 години

■ Провокираната от физическо усилие астма може също да бъде отделен фенотип в този възрастов период.

■ Необходимо е да бъдат направени кожно-алергични проби или *in vitro* тестове за наличието на IgE-антитела в опит да бъде установена връзка между експозицията към съответни отключващи фактори и проявените симптоми. Ако това се потвърди, фенотипът е алерген-индуцирана астма. Трябва да се подчертае, че атопията е рисков фактор за персистирането на астмата, независимо от това, дали алергените са явни отключващи фактори за активизиране на заболяването.

■ Ако такива алергени не могат да бъдат идентифицирани, фенотипът трябва да бъде характеризирани като неалергична астма с определени резерви, тъй като е възможно алергенът да съществува, но все още да не е открит.

Именно невъзможността да се прогнозира връзката на тези начални прояви с бъдеща астма е основното предизвикателство пред изследователите, работещи в тази област. Повече от 10 години се използва т.нар. Прогностичен индекс за астма (API), който се състои от прости и лесноопределими критерии (табл. 3)⁷.

Установено е, че 76% от пациентите с позитивен индекс имат активна астма поне в едно обследване (обследвани на 6, 8, 11 и 13 години). Повече от 95% от пациентите с негативен индекс не развиват астма между 6 и 13 години. Децата с позитивен индекс са меж-

КЛИНИЧЕН ИНДЕКС ЗА ДЕФИНИРАНЕ НА РИСК ОТ АСТМА* ASTHMA PREDICTIVE INDEX	
ЧЕСТО СВИРЕЩО ДЕТЕ <3 ГОДИНИ	
ЕДИН ГОЛЯМ КРИТЕРИЙ ИЛИ ДВА МАЛКИ КРИТЕРИЯ	
РОДИТЕЛ С АСТМА†	АЛЕРГИЧЕН РИНИТ‡
ЕКЗЕМА‡	СВИРЕНЕ, НЕ СВЪРЗАНО С ИНФЕКЦИЯ
	ПЕРИФЕРНА ЕОЗИНОФИЛИЯ (>=4%)

Табл. 3. Клиничен индекс за дефиниране на риск от астма

* Разширен индекс за прогнозиране на астма: Ранно свирене плюс поне един голям критерий

Ограничен индекс за прогнозиране на астма: Ранно често свирене плюс поне един от двата големи или два от трите малки критерия

† Анамнеза за диагностицирана от лекар астма

‡ Лекарска диагноза за атопичен дерматит, съобщена във въпросника за възрастта между 2 и 3 години

§ Лекарска диагноза за алергичен ринит, съобщена във въпросника за възрастта между 2 и 3 години

ду 4.3 и 9.8 пъти с по-голяма вероятност да имат астма между 6 и 13 години от тези с негативен. Приложимостта на този индекс е изследвана при различни популации. Прилагани са и различни негови варианти. Един от авторите му *Castro-Rodriguez* заключава: „Общата прогностична стойност на всички мерки е ниска и тези тестове са несвършени за определяне на риска от астма при децата, но те имат висока негативна прогностична стойност и дават възможност за определяне на деца с малък риск от астма, когато API е негативен”⁸.

При насочването към диагноза астма може да бъде полезен следният алгоритъм за диагноза и поведение⁵, показан на фиг. 3.

ЛЕЧЕНИЕ НА АСТМА ПРИ ДЕЦА ОТ 0 ДО 2 ГОДИНИ
В тази възрастова група диагнозата и лечението са най-трудни поради липсата на достатъчно данни, базирани на доказателства. Един стъпаловиден подход би могъл да се дефинира по следния начин:
<ul style="list-style-type: none"> Обмисляне на диагнозата астма, ако в изминалите шест месеца са били документирани >3 епизода на обратима бронхиална обструкция Средство на избор е инхалаторен β_2-агонист при нужда Контролиращо лечение с левкотриенов модификатор за вирус-индуцирано свирене (дълготрайно или краткотрайно) Контролиращо лечение с инхалаторен кортикостероид за персистираща астма, особено ако е тежка и налага често лечение със системни кортикостероиди
<ul style="list-style-type: none"> Доказателствата за атопия/алергия снижават прага за използване на инхалаторни кортикостероиди и те могат да бъдат използвани като средство на избор в тези случаи
<ul style="list-style-type: none"> Използване на орални кортикостероиди (1–2 mg/kg prednisone) за 3–5 дни по време на остър или често повтарящи се епизоди на бронхиална обструкция

Табл. 4. Лечение на астма при деца от 0 до 2 години

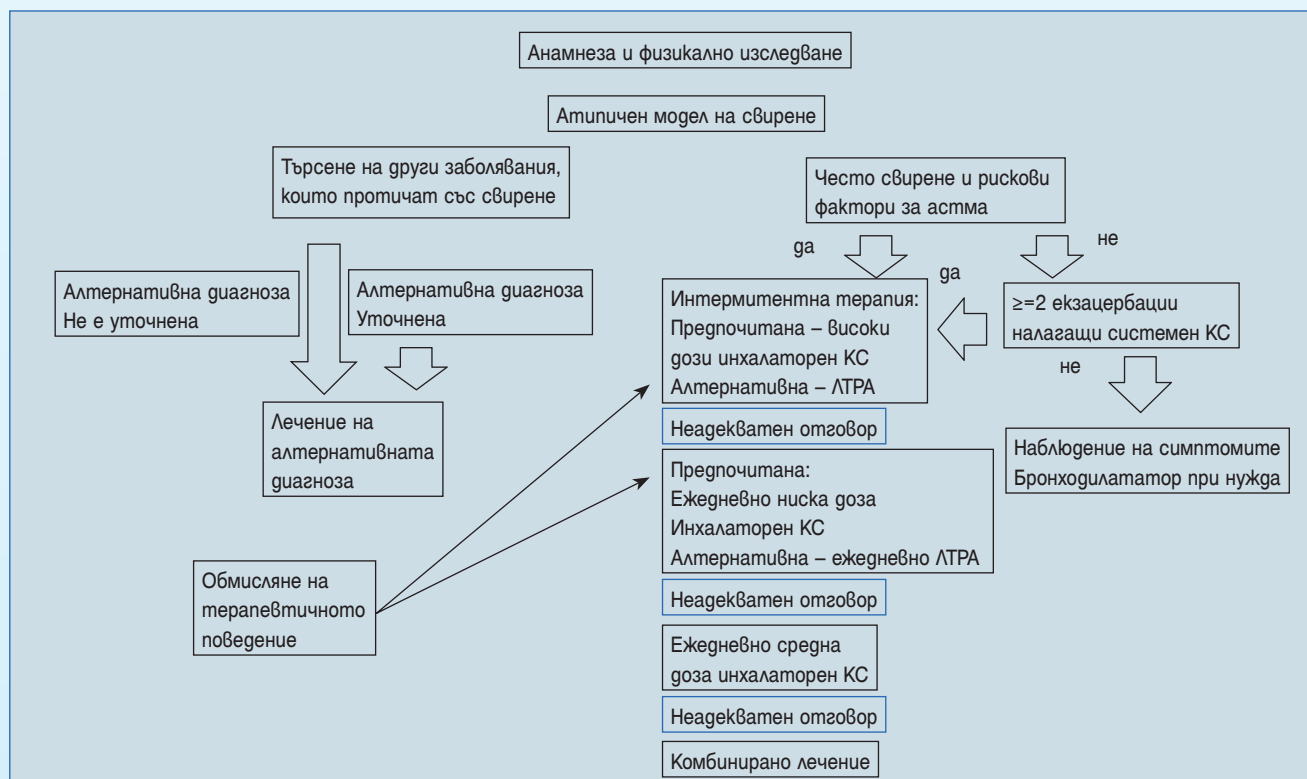
Както се вижда, диагностично-терапевтичният алгоритъм изисква по-продължително наблюдение с потвърждаване или изключване на алтернативни диагнози, а съществуващите варианти в терапевтичните стратегии също често налагат определянето на лечението да става за по-дълъг период от време.

ЛЕЧЕНИЕ НА АСТМА ПРИ ДЕЦА ОТ 3 ДО 5 ГОДИНИ
ИКС са средство на избор, Budesonide 100–200 μ g x 2 или Fluticasone 50–125 μ g x 2 с дозиран аерозол и спейсър
Краткодействащ β_2 -агонист, Salbutamol 0.1 mg/гоза или Terbutaline 0.25 mg/гоза 1–2 Впръсквания на 4-часови интервали при нужда
LTRA могат да бъдат използвани като монотерапия вместо ИКС, ако симптомите са интермитентни или леки персистиращи
Ако с ИКС не може да се постигне пълен контрол, га се добави левкотриен-рецепторен антагонист (LTRA) Montelukast 4 mg гранули или 4 mg гъвчаща таблетка
Ако и след това не се постига контрол, га се обмислят следните възможности (несеквенциални):
<ul style="list-style-type: none"> Добавяне на дългодействащ β_2-агонист (LABA) поне интермитентно (въпреки липсата на достатъчно данни, подкрепящи употребата им в тази възрастова група); Повишаване на гозата на ИКС; Добавяне на теофилин.

Табл. 5. Лечение на астма при деца на 3–5 години
SABA – бързодействащ β_2 -агонист; LABA – дългодействащ β_2 -агонист; ICS – инхалаторен кортикостероид; LTRA – левкотриен-рецепторен антагонист

По отношение на терапевтичното поведение се предлагат диференцирани схеми на поведение при децата до 2-годишна възраст и при тези от 3 до 5 години⁵ (табл. 4 и 5).

Независимо от сравнително ясно предлаганите критерии и възможности за поведение, по отношение на контролиращото лечение все още съществуват много дискусиионни въ-



Фиг. 3. Алгоритъм за диагноза и поведение при астма в ранна детска възраст

проси. В обобщение на резултатите от многобройните проучвания по тези въпроси в своя обзор Bacharier и Guilbert⁵ заключават:

Какво знаем?

■ Свиренето в ранна детска възраст и астмата са хетерогенни заболявания с много фенотипни и променливи прояви през детството.

■ Типичният модел на свирене при кърмачетата и децата в предучилищна възраст се състои от кратки, но повтарящи се екзацербации на кашлица и свирене, провокирани от вирусни инфекции и разделени от дълги безсимптомни интервали.

■ Документирането на поне частично обратима обструкция на дихателните пътища, алергенна сенсibiliзация, повишени нива на IgE или периферна еозинофилия, ако ги има, са полезни в уточняването на диагнозата астма. Въпреки това, определянето на диагнозата астма при много малките деца по-нататък е затруднено от липсата на възможности за обективно измерване на белодробната функция и дефинитивни биомаркери.

■ Популацията на астматиците в предучилищна възраст показва тенденция да се характеризира със склонност към екзацербации с относително ограничено намаляване. Има данни, подкрепящи ежедневната или интермитентната контролираща терапия при тази популация.

■ Поведението при малки деца с персистираща астма се базира основно на експертни мнения и екстраполации от изследвания при по-големи деца, определяно от недостига на качествени изследвания в тази възрастова група.

Какво още не знаем?

■ Няма дефинитивни биомаркери за определянето на деца с високорискови фенотипи, които ще имат персистираща астма.

■ Не е ясно какво да бъде поведението при различните фенотипи астма, особено при деца с неатолично свирене.

■ Не е определена ефективна първична и вторична стратегия за превенция на астмата.

■ И двете лечения – с ежедневни ИКС и ЛТРА, показват ефективност в поведението при интермитентното свирене при деца в предучилищна възраст. При деца с висок риск терапията с интермитентни високи дози

ИКС е сравнима по ефективност с терапията с ежедневни ниски дози ИКС.

■ Препоръките за лечение извън стъпка 2 налагат правилно моделирани проучвания за определяне на ролята на комбинираните терапии в тази възрастова група.

■ В предучилищната възраст са ограничени клинично значимите, доказуеми връзки за гозозависима терапия с ниски дози ИКС и данните за дълготрайния ефект върху растежа при средните и високи дози ИКС.

РСД при децата до 5-годишна възраст продължава да бъде значим здравен и социално-икономически проблем, който поставя сериозни диагностични и терапевтични предизвикателства както пред общопрактикуващите лекари и педиатри, така и пред специалистите, работещи в областта на детската пулмология. Очаква се резултатите от упоритата работа на многобройните екипи по цял свят да допринесат за решаването на този важен проблем.

■ Литература

1. Frey, U. and Erika von Mutius. The Challenge of Managing Wheezing in Infants. – *The New England Journal of Medicine*, May, 2009, 360.
2. Asthma in Australian children. Findings from *Growing Up in Australia*, the Longitudinal Study of Australian Children. October, 2009.
3. Global Strategy for Asthma Management and Prevention in Children 5 Years and Younger, 2009.
4. Mallol, J., L. Marcos, D. Sole, P. Brand the EISL Study Group. International prevalence of recurrent wheezing during the first year of life: variability, treatment patterns and use of health resources. – *Thorax*, 2010, 65, 1004–1009.
5. Bacharier, L. B., A. Boner, K.-H. Carlsen, P. A. Eigenmann, T. Frischer, M. Getz, P. J. Helms, J. Hunt, A. Liu, N. Papadopoulos, T. Platts-Mills, P. Pohunek, F. E. R. Simons, E. Valovirta, U. Wahn, J. Wildhaber, The European Pediatric Asthma Group*. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. – *Allergy*, 2008, 63, 5–34.
6. Bacharier, L. B., T. W. Guilbert. Diagnosis and management of early asthma in preschool-aged children. – *J Allergy Clin Immunol*, August, 2012.
7. Castro-Rodríguez, J. A., C. J. Holberg, A. L. Wright and F. D. Martinez. A Clinical Index to Define Risk of Asthma in Young Children with Recurrent Wheezing. – *Am J Respir Crit Care Med*, 2000, 162, 1403–1406.
8. Castro-Rodríguez, J. A. The Asthma Predictive Index: early diagnosis of asthma. – *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2011, 11, 157–161.
9. Granell, R., A. Jonathan, C. Sterne, J. Henderson. Associations of Different Phenotypes of Wheezing Illness in Early Childhood with Environmental Variables Implicated in the Aetiology of Asthma, PLOS ONE <www.plosone.org>, October, 2012, 7, issue 10.