

RISK FACTORS OF INCIPIENT BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN THAT ARE FREQUENTLY ILL

S.A. Latsynska, T.I. Stepanenko

Abstract. For the purpose of studying the risk factors of the development of bronchial asthma in preschool children, frequently ill with acute respiratory disease (ARD), a prospective follow-up has been carried out of 130 children during four years. The authors have studied the sickness rate, social and medico-biological anamnesis, the function of external respiration, adaptive possibilities, the immunologic characteristics features and microbiocenosis of children's rhinopharynx. It has been shown that the risk of bronchial asthma formation in children, frequently suffering from ARS, depends on a complex of factors whose share in every specific case is different. Therefore, preventive measures in this cohort of children requires a multimodality approach.

Key words: frequently ill children, bronchial asthma, risk factors

State Medical Academy (Dnipropetrovsk)

Buk. Med. Herald. – 2004. – Vol.8, №3. - P.42-46

Надійшла до редакції 15.04.2004 року

УДК 616.248-053.2 – 07

О.В.Олійник

КЛІНІКО-ПАРАКЛІНІЧНІ КРИТЕРІЇ ВИЯВЛЕННЯ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ В ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ З ПЕРШИМИ ЕПІЗОДАМИ БРОНХООБСТРУКТИВНОГО СИНДРОМУ

Кафедра госпітальної педіатрії
та дитячих інфекційних хвороб (зав. – проф. Л.О.Безруков)
Буковинської державної медичної академії

Резюме. Проведено клініко-параклінічне обстеження серед дітей раннього віку, які надходили до стаціонару з першими епізодами бронхіальної обструкції. Лабораторні дослідження виявили зрушення у клітинній ланці імунного статусу хворих на бронхіальну астму щодо хворих на обструктивний бронхіт, що проявлялося збільшення Т-клітинної субпопуляції лімфоцитів, функція якої асоціюється з хелперною (CD4+) та зменшення цитотоксичної субпопуляції Т – лімфоцитів, функція якої асоціюється із супресорною (CD8+). У дітей I клінічної групи, представленої хворими на бронхіальну астму, визначено підвищення імунорегуляторного індексу (CD4+/CD8+>2,0). Аналіз діагностичної цінності показників клітинного імунітету у виявленні бронхіальної астми серед дітей із першими епізодами бронхообструкції показав, що найбільшу специфічність та чутливість мав тест по визначенню зростання імунорегуляторного індексу відмітки 2,0, що вказує на можливість використання даного тесту для первинного скринінгу бронхіальної астми в дітей раннього віку.

Ключові слова: бронхіальна астма, діти раннього віку, імунітет.

Вступ. У дітей раннього віку бронхіальна астма своєчасно не діагностується, ховаючись під маскою рецидивного бронхообструктивного синдрому різного походження [1,2]. В останні роки збільшилися показники смертності від розвинених ускладнень своєчасно не діагностованої бронхіальної астми [3]. На основі досвіду дитячих алергологів підтверджується припущення, що основними факторами несприятливого кінця бронхіальної астми є пізня діагностика та, у зв'язку із цим, некоректне лікування [4]. Більша частка загострень захворювання зумовлена неадекватною терапією внаслідок недооцінки анамнестичних даних та невірною трактування клінічної

симптоматики і динаміки захворювання в цілому. Результатом цього є епізодичне та хаотичне призначення медикаментів, які не запобігають подальшому прогресуванню хвороби.

Найбільш часто бронхіальна астма дебютує в ранньому дитячому віці, нерідко її діагностують навіть у дітей перших місяців життя [5]. Проблема постановки діагнозу в даний віковий період пов'язана з труднощами застосування стандартного діагностичного підходу до верифікації діагнозу в дітей раннього віку, а також відсутністю чітких прогностичних критеріїв захворювання та нападу. Така ситуація в осіб з наявністю бронхообструктивного синдрому призводить або до гіподіагностики бронхіальної астми, або до гіпердіагностики цього захворювання.

За даними літератури [6], при розвитку бронхіальної астми відмічаються певні зміни в імунному статусі хворих, а саме підвищення кількості Т – лімфоцитів, функція яких асоціюється з хелперною. Посилена відповідь Т-хелперів відображується в підвищенні продукції інтерлейкіну-4, під дією якого виникає гіперсекреція загального імуноглобуліну Е - об'єктивного маркера атопії [7,8].

Мета дослідження. Вивчити діагностичну цінність клініко – імунологічних показників при встановленні бронхіальної астми в дітей раннього віку, які надходять до стаціонарного відділення з першими епізодами бронхообструктивного синдрому.

Матеріал і методи. Обстежено 70 дітей раннього віку, хворих на бронхіальну астму, які проходили лікування в пульмонологічному відділенні обласної дитячої клінічної лікарні м. Чернівці (I клінічна група). У II клінічну групу увійшли 40 дітей з обструктивним бронхітом. За основними клінічними характеристиками групи були зіставлюваними.

Показники клітинного імунітету визначали шляхом імунофенотипування мембранних антигенів лімфоцитів периферичної крові (CD3, CD4, CD8) з використанням моноклональних антитіл на люмінесцентному мікроскопі. Рівень загального імуноглобуліну Е в сироватці крові визначали за радіоімуносорбентним тестом (RIST). Вміст інтерлейкіну-4 в сироватці крові вивчали з застосуванням моноклональних антитіл. Діагноз бронхіальної астми виставлявся хворим із використанням критеріїв, запропонованих GINA – 2002. Обробку даних проводили за програмою “STATISTICA”. Діагностичну цінність тестів оцінювали за показниками специфічності (Sp), чутливості (Se), позитивної (PV+) та негативної передбачуваних цінностей (PV-).

Результати дослідження та їх обговорення. Одним з ключових моментів у сучасній постановці діагнозу бронхіальної астми в дітей раннього віку є сумлінно зібраний анамнез родоводу хворої дитини, виявлення сімейної схильності до алергічних захворювань та факторів сенсibilізації організму.

Скомпроментований сімейний алергологічний анамнез відмічався в 66,0±4,7% представників I клінічної групи та в 13,4±4,4% - II групи (p<0,05). Обтяженість алергологічного анамнезу з боку матері у вигляді наявності в неї та її родичів бронхіальної астми, атопічного дерматиту, екземи, алергічної реакції на деякі продукти харчування, медикаменти виявлено в 61,0±4,8% дітей, які презентують I клінічну групу, та в 15,0±4,6% серед представників групи порівняння (p<0,05). Обтяженість алергологічного анамнезу з боку батька визначалася в 30,0±4,5% випадків, характерних для дітей першої групи спостереження та в 20,0±5,1% дітей, хворих на обструктивний бронхіт (p>0,05). Наявність алергічної патології серед сибсів дітей основної групи відповідала 21,0±4,0%, хворі на алергічні захворювання брати та/чи сестри представників групи порівняння становили 11,6±4,1% (p<0,05). Вважалося доцільним визначити діагностичну цінність наявності обтяженого спадкового анамнезу з алергічної патології у встановленні діагнозу бронхіальної астми. Отримані показники представлені в таблиці.

Таблиця

Діагностична цінність наявності обтяженого спадкового алергологічного анамнезу в підтвердженні бронхіальної астми по відношенню до обструктивного бронхіту (%)

Обтяжений алергологічний анамнез	Чутливість	Специфічність	Передбачувана цінність	
			позитивна	негативна
З боку матері і батька	80,7	57,1	67,0	73,3
По лінії матері	80,1	44,5	36,4	85,0
По лінії батька	79,2	42,8	30,5	86,6

Діагностична цінність показників позитивного сімейного алергологічного анамнезу характеризується високою чутливістю та негативною передбачуваною цінністю, що зумовлено виникненням незначної кількості хибнонегативних результатів – 19,9% при визначенні діагностичної цінності наявності спадкової патології алергологічного анамнезу з боку матері та 20,8% - з боку батька. Недостатня специфічність визначення наявності обтяженого спадкового алергологічного анамнезу в підтвердженні бронхіальної астми пояснюється значною часткою присутності хибнопозитивних результатів (55,5% та 57,2%). Враховуючи дані діагностичної цінності, проведено визначення ризику наявності бронхіальної астми в дітей із скомпрометованим сімейним алергологічним анамнезом, показники якого становили: атрибутивний ризик – 41,0%, відносний ризик – 26,0% (95% СІ: 16,4-37,1, $p < 0,01$), пропорційність шансів – 5,6 (95% СІ: 0,3-2,9, $p < 0,01$).

Для характеристики імунного статусу дітям груп спостереження проведено визначення CD- маркерів. У представників I клінічної групи відмічено збільшення (по відношенню до хворих II клінічної групи) вмісту CD3 клітин за рахунок CD4 лімфоцитів, функція яких асоціюється з хелперною, порівняно із хворими на обструктивний бронхіт. Ранжування абсолютного вмісту CD4 лімфоцитів у дітей I клінічної групи було в межах 0,4 та 1,2 Г/л, тоді як у пацієнтів II клінічної групи абсолютний вміст цих лімфоцитів коливався від 0,5 і до 0,8 Г/л ($p < 0,05$). Враховуючи наявність вірогідної різниці між групами спостереження за абсолютним вмістом CD4 клітин, представлялося доцільним встановити діагностичну цінність визначення абсолютного вмісту CD4 лімфоцитів ($> 1,0$ Г/л) у встановленні бронхіальної астми в дітей раннього віку. Чутливість тесту становила 71,2%, специфічність – 66,3%, позитивна передбачувана цінність – 67,6%, негативна – 70%. Значна частка виникнення хибнонегативних (28,8%) та хибнопозитивних (33,7%) результатів свідчить про те, що цей тест недоцільно використовувати в дітей раннього віку. Однак при абсолютному вмісті CD4 лімфоцитів більше 1,0 Г/л в обстежених дітей абсолютний ризик наявності бронхіальної астми становив 23,0%, відношення шансів – 3,8 (95% СІ: 1,9 – 5,8, $p < 0,05$). Абсолютний вміст CD8 лімфоцитів у пацієнтів I групи спостереження коливався від 0,09 до 0,9 Г/л, у дітей групи порівняння - відповідно від 0,23 до 0,9 Г/л ($p > 0,05$), тобто, за абсолютним вмістом зазначених лімфоцитів не було виявлено суттєвої різниці між хворими на обструктивний бронхіт та бронхіальну астму.

Визначено показник імунорегуляторного індексу – співвідношення CD4/CD8 - у дітей груп спостереження. Так, у дітей I клінічної групи він становив $2,3 \pm 0,13$, у представників групи порівняння – $1,23 \pm 0,06$ ($p < 0,01$). Збільшення цього показника в дітей, хворих на бронхіальну астму, відбувалося за рахунок, в основному, CD4 – популяції лімфоцитів. Наявність у хворих з бронхообструктивним синдромом у периферичній крові CD4/CD8 більше 2,0 з достатньою чутливістю (86,0%), помірною специфічністю (71,0%) свідчить про захворювання на бронхіальну астму. Вірогідність відсутності цього захворювання за наявності більш низького імунорегуляторного індексу становить 81,0%. При перевищенні співвідношення CD4/CD8 більше 2,0 атрибутивний ризик наявності бронхіальної астми становив 32%, а співвідношення ризиків - 3,6 (95% СІ: 1,3-9,7, $P < 0,01$).

За вмістом інтерлейкіну-4 в сироватці крові між хворими груп спостереження вірогідної різниці не виявили. Все ж, серед хворих на бронхіальну астму відмічено вірогідно більшу частку дітей, у сироватці крові яких вміст інтерлейкіну-4 був більше 40 пкг/мл щодо хворих на обструктивний бронхіт ($33,3 \pm 6,8\%$ порівняно з $11,5 \pm 5,1\%$, $p < 0,05$).

Висновки.

1. Наявність у дитини раннього віку з першими епізодами бронхообструктивного синдрому сімейної та індивідуальної схильності до алергічних захворювань та реакцій може розглядатись як чутливий, але малоспецифічний показник цього захворювання.

2. Для дітей раннього віку з наявністю бронхіальної астми характерно підвищення вмісту CD4⁺ клітин та дисбаланс CD4⁺/CD8⁺.

3. Встановлення значення імунорегуляторного індексу $\geq 2,0$ із достатньою, специфічністю та негативною передбачуваною цінністю вказує на діагноз бронхіальної астми в дітей раннього віку з першими проявами бронхообструктивного синдрому.

Перспективи подальших досліджень. Оцінка діагностичної цінності показників клітинного імунітету у виявленні бронхіальної астми серед дітей з першими епізодами бронхообструкції для первинного скринінгу бронхіальної астми в дітей раннього віку.

Література. 1. Кузнецова Л.В., Гавриленко Т.І. Взаємозв'язок між генетичними та імунологічними показниками у хворих на бронхіальну астму // Лаб. діагност. – 2000. – № 4. – С. 10-12. 2. Лаврентьев А.В., Зайцева О.В., Стороженко Л.Г. и др. Клинико-диагностическое значение показателей энзиматической активности сыворотки крови в оценке тяжести обострения бронхиальной астмы у детей // Педиатрия. – 2001. – № 1. – С. 19-25. 3. Гамзатова А.А., Гаджимирзаев Г.А. Особенности клиники, диагностики и лечения детей с очагами хронической инфекции в лимфоидном кольце глотки при наличии у них аллергических заболеваний дыхательных путей // Ж. уш., нос. і горл. хвороб. – 1996. – №3. – С. 60-64. 4. Овчаренко С.И., Чичкова Н.В., Опаленова В.А. Влияние аллергических поражений полости носа на формирование клеточного ответа слизистой оболочки дыхательных путей у больных бронхиальной астмой // Росс. мед. ж. – 1998. – № 3. – С. 30-31. 5. Кузнецова Л.В., Білецький А.М., Гавриленко Т.І. та ін. Вміст цитокінів у сироватці крові хворих на бронхіальну астму // Лаб. діагност. – 2001. – №1. – С. 19-22. 6. Агафонова І.О. Оцінка стану імунної системи у хворих на бронхіальну астму та підходи до індивідуалізованої терапії // Мед. перспективи. – 1998. – Т III, №2. – С. 49-52. 7. Crocker I.C., Townley R.G., Khan M.M. Phosphodiesterase inhibitors suppress proliferation of peripheral blood mononuclear cells and interleukin-4 and -5 secretion by human T-helper type 2 cells // Immunopharmacology. – 1996. – Vol. 31, №2-3. – P. 223-235. 8. Di Lorenzo Gabrielo, Drago Agata, Pellitteri Maria Esposito et al. Serum levels of soluble CD 23/ in patients with asthma er rhinitis monosensitive to pariera its relation to total serum Ig E levels and eosinophil cationic protein during and out of the polen season // Allergy and asthma proc. – 1999. – Vol.20, N2. – P. 119-125.

CLINICO-PARACLINICAL CRITERIA OF DETECTING BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN OF EARLY AGE WITH FIRST EPISODES OF THE BRONCHO-OBSTRUCTIVE SYNDROME

O.V.Oliinyk

Abstract. A clinico-paraclinical examination was conducted among early age children on admission to the inpatient department with the first episodes of bronchial obstruction.

The laboratory trials revealed a disruption in the cellular link of the immune status of patients with bronchial asthma in relation to patients with obstructive bronchitis that was manifested by an increase of the T-cellular subpopulation of lymphocytes whose function is associated with the helper (CD4+) and a decrease of the cytotoxic subpopulation of T-lymphocytes whose function is associated with suppressor (CD8+). An elevation of the immunoregulatory index (CD4+/CD8+ >2.0) was determined in the children of the first clinical group consisting of patients with bronchial asthma. An evaluation of the diagnostic value of the cellular immunity parameters in detecting bronchial asthma among children with the first episodes of bronchoobstruction showed that the highest specificity and sensitivity was intrinsic to the test aimed at determining an argumentation of the immunoregulatory index of the 2.0 mark, suggesting a possibility of using this test for primary screening of bronchial asthma in children of early age.

Key words: bronchial asthma, children of early age, immunity.

Bukovinian State Medical Academy (Chernivtsi)

Buk. Med. Herald. – 2004. – Vol.8, №3.- P.46-49

Надійшла до редакції 14.04.2004 року