

УДК 616.248-053.2 - 07

О. В. Бєлашова
У. І. Марусик
О. В. Макарова

Буковинський державний медичний
університет, м. Чернівці

ДІАГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ПОКАЗНИКІВ КЛІТИННОЇ ТА ГУМОРАЛЬНОЇ ЛАНКИ ІМУНІТЕТУ У ВЕРИФІКАЦІЇ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ В ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ

Ключові слова: бронхіальна астма,
бронхообструктивний синдром,
діти, ранній вік, імунітет.

Резюме. У роботі проведений аналіз діагностичного значення показників клітинної (CD3, CD4, CD8) та гуморальної ланки імунітету (IL-4, Ig E) у верифікації бронхіальної астми (БА) у дітей раннього віку з першими проявами бронхообструктивного синдрому (БОС). І клінічну групу становили 60 дітей раннього віку, хворих на БА, до II групи увійшли 40 дітей із обструктивним бронхітом (ОБ). За основними клінічними характеристиками групи були зіставлені. Дослідження проводилося за методом «дослід-контроль». У дітей I групи спостереження відзначено збільшення співвідношення CD4/CD8 (>2,0), Ig E, (>300 МО/мл) тенденція до збільшення IL-4 щодо представників групи порівняння. Значення CD4/CD8 > 2,0 із чутливістю 86%, специфічністю 71% вказує на діагноз БА у дітей раннього віку з першими епізодами БОС. Визначення рівня загального Ig E (більше 300 МО/мл) та IL-4 (більше 40 пкг/мл) варто розглядати як чутливі (82,3% - 80%) та помірносцифічні (63% - 52,3%) додаткові діагностичні критерії верифікації БА в ранньому дитячому віці при перших проявах БОС.

Вступ

Бронхіальна астма (БА) і донині залишається актуальною медико-соціальною проблемою. Як вказують повідомлення в науковій літературі, частота захворюваності на бронхіальну астму серед дітей коливається від 2 до 15% у різних країнах [1,3,7,9]. Найбільш часто бронхіальна астма дебютує в ранньому дитячому віці, сьогодні її нерідко діагностують навіть у дітей перших місяців життя [7,9,11]. Діагностувати бронхіальну астму в дітей до трьох років досить важко, що зумовлено, по-перше, тим, що в ранньому дитячому віці бронхіальна астма, як правило, ховається під “маскою” обструктивного синдрому різного походження [6,9,12]. По-друге, у дітей даної вікової категорії тяжко, а здебільшого неможливо, визначити функції зовнішнього дихання, оскільки для цього потрібно активна участь пацієнта, не проводиться визначення гіперреактивності бронхів за допомогою провокаційних інгаляційних проб, малоінформативними є методи капно - та оксиграфії [3,5,9]. Найбільш тяжко провести чітку межу між початком бронхіальної астми та обструктивним бронхітом у зв'язку з частими гострими респіраторними вірусними інфекціями, які виникають у дітей до трьох років. [1,3,12]. Така ситуація в осіб із наявністю бронхообструктивного синдрому (БОС) призводить або до гіподіагностики бронхіальної астми, або до гіпердіагностики цього захворювання [5,6]. У першому випадку дезобструктивна та базисна протизапаль-

© О. В. Бєлашова, У. І. Марусик, О. В. Макарова, 2013

на терапія призначаються пізно, що дає підстави до більш тяжкого перебігу БА [4,5]. В іншому випадку призначають необгрунтовану специфічну терапію, яка при обструктивному бронхіті неефективна та призводить до втрати часу і коштів пацієнтів, що несприятливо відбивається на результатах лікування [6,7]. Труднощі верифікації БА в ранньому дитячому віці потребують більш широкого використання додаткових неінвазивних, проте достатньо інформативних параклінічних методів при проведенні комплексного клініко-лабораторного обстеження дітей з першими епізодами БОС.

За даними джерел літератури [8,13,14], при розвитку БА відмічаються певні зміни в імунному статусі хворих, а саме підвищення кількості Т – лімфоцитів, функція яких асоціює з хелперною (CD-4), зниження Т – клітинної субпопуляції, функція якої асоціює із супресорною (CD-8). Посилена відповідь Т-хелперів відображується в підвищеній продукції інтерлейкіну-4, що спричиняє гіперсекрецію загального імуноглобуліну Е - об'єктивного маркера алергічного запалення, яке лежить в основі розвитку БА [10,13,14].

Визначення відхилень у вмісті інтерлейкіну – 4, CD-4, CD-8 - лімфоцитів у периферичній крові може свідчити на користь реалізації алергічного запалення, яке лежить в основі БА, і використовуватися разом з іншими клініко – параклінічними даними при вирішенні питання верифікації бронхіальної астми в дітей до трьох років із першими епізодами БОС.

Мета дослідження

Визначити діагностичну цінність показників клітинної та гуморальної ланки імунітету у верифікації бронхіальної астми в дітей раннього віку з першими проявами бронхообструктивного синдрому.

Матеріал і методи

Орієнтуючись на мету даної роботи, проведено комплексне обстеження у двох клінічних групах. Основною групоформувальною ознакою стало наявність бронхообструктивного синдрому. Дослідження проводили методом “дослід-контроль” із дотриманням усіх вимог, щодо позицій клінічної епідеміології [2]. Обстежено 60 дітей раннього віку, хворих на БА, які отримували лікування в пульмонологічному відділенні Обласної дитячої клінічної лікарні м. Чернівці (I група). Діагноз верифікували ретроспективно з залученням провідних фахівців кафедри педіатрії та дитячих інфекційних хвороб та співробітників Обласної дитячої клінічної лікарні. Оскільки на практиці та за даними літератури [11,12] найбільш часто необхідно проводити диференційний діагноз дебюту бронхіальної астми з обструктивним бронхітом, групою порівняння були обрані хворі на цю патологію. До другої клінічної групи увійшло 60 пацієнтів із гострим обструктивним бронхітом. У подальшому ця клінічна група визначатиметься як “II група”, „група порівняння”.

Середній вік пацієнтів становив $2,3 \pm 0,06$ роки, відзначене переважання хлопчиків, частка яких становила $63,0 \pm 4,8\%$. В анамнезі обстежених дітей зареєстровано в середньому $2,7 \pm 0,07$ попередніх епізодів БОС. Таким чином, хворі груп порівняння були зіставлені за основними клінічними характеристиками. Хворі діти надходили до стаціонару на $1,6 \pm 0,03$ день від початку нападу, до моменту госпіталізації вони не отримували глюкокортикоїдних препаратів, а також не використовували β -2-агоністів для купування нападу бронхіальної обструкції. Усім дітям груп порівняння проводили забір крові для лабораторних досліджень у першу добу перебування в стаціонарі. Діагностика бронхіальної астми базувалася на критеріях за Міжнародним консенсусом з діагностики та лікування астми в 2012 році (GINA – 2012). Діагностичні критерії бронхіальної астми досліджувалися комплексно як у процесі лікування хворих у стаціонарі, так і при ретроспективному аналізі отриманих даних.

Крім того, для уточнення діагнозу не раніше, ніж через рік після виписки зі стаціонару, історії хвороби ретроспективно комісійно аналізувалися досвідченими клініцистами кафедри госпітальної педіатрії та дитячих інфекційних хвороб БДМУ.

На підставі особливостей захворювання в цілому, наявності повторних нападів бронхообструкції, ефективності їх лікування бета-2-агоністами, діагноз бронхіальної астми підтверджувався чи спростовувався. Альтернативний бронхіальній астмі діагноз обструктивного бронхіту був виставлений на підставі епідеміологічних даних та клініко-анамнестичних особливостей перебігу обструктивного бронхіту, орієнтуючись на основні положення діагностики, викладені в літературі [12]

Показники клітинної ланки імунітету визначали шляхом імунофенотипування мембранних антигенів лімфоцитів периферійної крові (CD-3, CD-4, CD-8) з використанням моноклональних антитіл на люмінесцентному мікроскопі (набір фірми “Сорбент”, м. Москва), згідно методики фірми – виробника. Рівень загального імуноглобуліну Е (МО/мл) в сироватці крові визначали за допомогою моноклональних антитіл, реактиви фірми “Вектор-БЕСТ”, Росія, м. Санкт-Петербург, інструкція фірми - виробника. Вміст інтерлейкіну-4 (пкг/мл), реактиви фірми “Вектор-БЕСТ”, Росія, м. Санкт-Петербург, згідно з методикою фірми – виробника. Для проведення імунологічних досліджень використовували 2-4 мл венозної крові.

Отримані результати дослідження аналізувалися методами біостатистики і клінічної епідеміології [2]. При нормальному розподілі використовували параметричні методи аналізу, з оцінкою відмінностей за Стьюдентом (критерій t). Обробку даних проводили з використанням пакета прикладних програм «STATISTICA 7,0». При встановленні діагностичної цінності тестів визначали їх чутливість (ЧТ), тобто, ймовірність того, що тест буде позитивним за наявності хвороби, специфічність, тобто, ймовірність того, що тест буде негативним, коли хвороба відсутня (СП), передбачувану позитивну (ППЦ) та негативну цінність (НПЦ), тобто, ймовірність того, що хвороба присутня або відсутня в тих випадках, коли тест позитивний чи негативний, а також точність, тобто, показник репрезентативності дослідження і розповсюдженість. А також з позиції клінічної епідеміології: оцінювали атрибутивний ризик (АР,%), відносний ризик (ВР) та пропорційність шансів (ПШ) тобто, співвідношення вірогідності події в групі цікавості до її виразності в групі порівняння з обчисленням довірчих інтервалів для відносного ризику і відношення ризиків – пропорційності шансів (95% CI). [2].

Обговорення результатів дослідження

Дітям груп спостереження проведено визначення CD- маркерів. Абсолютний вміст у периферичній крові T-лімфоцитів та їх субпопуляцій наведено в таблиці 1.

Таблиця 1

Абсолютний вміст Т-лімфоцитів та їх субпопуляцій у дітей груп порівняння

Клінічні групи	Кількість дітей	Абсолютний вміст Т-лімфоцитів, Г/л		
		CD3	CD4	CD8
I	60	1,68±0,09	1,1±0,1	0,48±0,03
II	60	1,3±0,13	0,7±0,07	0,5±0,04
P: I:II		<0,05	<0,05	>0,05

Примітка. P – критерій Ст'юдента

Таблиця 2

Вміст інтерлейкіну-4 та загального імуноглобуліну E в сироватці крові обстежених дітей

Клінічні групи	Кількість дітей	IL-4, пкг/мл	IgE, МО/мл
I	60	30,1±2,9	824,0±87,4
II	40	24,4±2,7	144,6±42,3
P: I:II		>0,05	<0,01

Примітка. P – критерій Ст'юдента

Враховуючи наявність вірогідної різниці між групами спостереження за абсолютним вмістом CD4 клітин, представлялося доцільним визначити показник імунорегуляторного індексу – співвідношення CD4/CD8 у дітей груп спостереження. Так, у пацієнтів I клінічної групи він становив 2,3±0,13, у представників групи порівняння – 1,23±0,06 (p<0,01). Збільшення даного показника в дітей, хворих на БА, відбувалося переважно за рахунок CD4 – популяції лімфоцитів. Наявність у хворих із першими проявами бронхообструктивного синдрому в периферичній крові співвідношення CD4/CD8 більше 2,0 із достатньою чутливістю (86,0%), помірною специфічністю (71,0%) свідчить про наявність БА. Вірогідність відсутності даного захворювання за наявності нижчих результатів 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%CI: 1,3-9,7, P<0,01).

Враховуючи той факт, що БА в ранньому дитячому віці проявляється частіше атопічним фенотипом [9, 11, 12], а об'єктивним маркером атопії є підвищення концентрації в сироватці крові загального імуноглобуліну E (IgE), а також те, що інтерлейкін-4 (IL-4) є ключовим цитокіном у підвищенні синтезу IgE [1, 8, 9], вважалося доцільним визначити зазначені показники гуморальної ланки імунної системи в дітей раннього віку, хворих на БА та обструктивний бронхіт (табл. 2).

Як видно з представлених даних, між групами спостереження вірогідної різниці за вмістом IL-4 в сироватці крові виявити не вдалося. Можливо, це пов'язано з тим, що даний цитокін у період загострення БА реалізує свою дію (споживається) безпосередньо в шоковому органі (у бронхах). Проте серед хворих на БА відмічено вірогідно

більшу частку дітей, у сироватці крові яких встановлено вміст IL-4 більше 40 пкг/мл, по відношенню до представників II клінічної групи (33,3±6,8%) проти (11,5±5,1%), p<0,05).

Враховуючи отримані результати, доцільним вважали вивчити діагностичну цінність тесту по визначенню інтерлейкіну-4 у сироватці крові більше 40 пкг/мл у встановленні бронхіальної астми в дітей із першими проявами бронхообструктивного синдрому. При цьому ЧТ тесту становила – 80,0%, СП – 52,3%, ППЦ – 34,0%, НПЦ – 89,4%. Тест виявився достатньо чутливим завдяки виникненню незначної частки хибнонегативних результатів (20%), але низько специфічним через велику частку хибнопозитивних результатів (47,7%). При перевищенні вмісту в сироватці крові IL-4 більше 40 пкг/мл атрибутивний ризик наявності бронхіальної астми у хворих із першими проявами БОС становив 24%, відносний ризик – 3,4, а співвідношення ризиків - 3,6 (95%CI: 2,3 – 4,6, P<0,01).

Виявлені відмінності між групами спостереження за вмістом у сироватці крові загального Ig E, мабуть, пояснюються значним переважанням серед дітей I клінічної групи хворих з атопічною реактивністю організму. Для встановлення діагностичного значення даного показника у виявленні бронхіальної астми в дітей раннього віку нами обраний рівень загального IgE 300 МО/мл, оскільки в більшій частині хворих I групи (58,6%) реєструвалися його значення 300 МО/мл та більше. Діагностична цінність визначення підвищеної концентрації загального Ig E в сироватці крові в підтвердженні бронхіальної астми при перших епізодах БОС становила: ЧТ - 82,3%, СП - 63,0%, ППЦ - 60,5%, НПЦ - 84,2%.

Визначення вмісту загального Ig E із задовільною чутливістю та негативною передбачуваною

цінністю може бути використано при проведенні первинного скринінгу бронхіальної астми в дітей раннього віку з першими епізодами БОС.

Таким чином, у дітей раннього віку, хворих на бронхіальну астму, по відношенню до пацієнтів з обструктивним бронхітом, відзначено більш високий вміст у крові лімфоцитів, функція яких асоціює з хелперною, підвищення імунорегуляторного коефіцієнта та рівня загального імуноглобуліну Е в сироватці крові, а також тенденція до підвищення вмісту інтерлейкіну –4.

Висновки

1. Встановлення значення імунорегуляторного індексу $> 2,0$ із чутливістю 86%, специфічністю 71% вказує на діагноз бронхіальної астми в дітей раннього віку з першими епізодами бронхообструктивного синдрому.

2. Визначення рівня загального імуноглобуліну Е (більше 300 МО/мл) та інтерлейкіну – 4 (більше 40 пкг/мл) слід розглядати як чутливі (82,3% - 80%) та помірноспецифічні (63% - 52,3%) додаткові діагностичні критерії верифікації бронхіальної астми в ранньому дитячому віці при перших проявах бронхообструктивного синдрому.

Перспективи подальших досліджень

У подальшому перспективним вважаємо створення «математичної моделі» фенотипу раннього початку БА на основі виявлених клінічно-імунологічних особливостей, що має покращити своєчасну діагностику захворювання та сприяти оптимізації адресного лікування хворих.

Література. 1. British Guideline on the Management of Asthma // Quick Reference Guide Revised. — 2009. — 26 p. 2. Fletcher R.H., Fletcher S.W., Wagner E.H. Clinical epidemiology – the essentials // William & Wilkins, Baltimore / London, 1982.- 223 p. 3. Global strategy for asthma management and prevention / National institutes of health. National Heart, lung and Blood Institute // Revised. — 2012. — 112 p. 4. Global strategy for the diagnosis and management of asthma in children years and younger. — 2012. — 28 p. 5. Respiratory Diseases in Infants and Children // Eur. Respir. S. Mon. — 2006. 6. Аллергологія і імунологія : [клінічні рекомендації для педіатрів]. — М. : Союз педіатрів Росії; 2008. — 248 p. 7. Геппе Н.А. Новые международные рекомендации по бронхиальной астме у детей PRACTALL / Н.А. Геппе, В.А. Ревякина // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. — 2008. — № 1. — С. 60—67. 8. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология / Г.Н. Дранник. — К. : Полиграф плюс, 2006. — 481 с. 9. Клінічні настанови з діагностики та лікування бронхіальної астми у дітей / Ю.Г. Антипкін, Т.Р. Уманець, В.Ф. Лапшин [та ін.] // Здоров'я України. — 2010. — № 3(14). — С. 39—41. 10. Ортеменка Є.П. Діагностична цінність імунологічних маркерів крові та показників гіперсприйнятливості бронхів для верифікації типу запалення дихальних шляхів у школярів, хворих на бронхіальну астму / Є.П. Ортеменка // Современная педиатрия. - 2009. - № 3(25). - С. 25—28. 11. Охотникова Е.Н. Особенности течения и лечения бронхиальной астмы у детей раннего возраста // Е.Н. Охотникова Современная педиатрия. - 2009. - №2 (24). - С. 32—39. 12. Уманец Т.Р. Бронхиальная астма и фенотипы свистящих хрипов у детей // Т.Р. Уманец, В.Ф. Лапшин // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. — 2010. — №2. — С. 66—69.

13. Чернушенко Е.Ф. Иммунные механизмы развития бронхиальной астмы / Е.Ф. Чернушенко // Клиническая иммунология, аллергология, инфектология. — 2008. — №4 (15). — С. 25—27. 14. Чернушенко Е.Ф. Иммунология бронхиальной астмы / Е.Ф. Чернушенко // Укр. пульмон. журнал — 2000. — №2, дополнение. — С. 19—21.

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КЛЕТОЧНОГО И ГУМОРАЛЬНОГО ЗВЕНА ИММУНИТЕТА В ВЕРИФИКАЦИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

О. В. Белаишова, У. И. Марусик, О. В. Макарова

Резюме. В работе проведен анализ диагностического значения показателей клеточного (CD3, CD4, CD8) и гуморального звена иммунитета (IL-4, Ig E) в верификации бронхиальной астмы (БА) у детей раннего возраста с первыми проявлениями бронхообструктивного синдрома (БОС). I клиническую группу составили 60 детей раннего возраста с диагнозом БА, во II группу вошло 40 детей с обструктивным бронхитом (ОБ). По основным клиническим характеристикам группы были сопоставимы. Исследование проводилось по методу «опыт-контроль». У детей I группы наблюдения отмечено увеличение соотношения CD4/CD8 ($> 2,0$), Ig E, (> 300 МЕ/мл) тенденция к увеличению IL-4 по отношению к представителям группы сравнения. Значение CD4/CD8 $> 2,0$ с чувствительностью 86%, специфичностью 71%, указывает на диагноз БА у детей раннего возраста с первыми эпизодами БОС. Определение уровня общего Ig E (более 300 МЕ/мл) и IL - 4 (более 40 пг/мл) следует рассматривать как чувствительные (82,3% - 80%) и умеренноспецифичные (63% - 52,3%) дополнительные диагностические критерии верификации БА в раннем детском возрасте при первых проявлениях БОС.

Ключевые слова: бронхиальная астма, бронхообструктивный синдром, дети, ранний возраст, иммунитет.

DIAGNOSTIC VALUE OF INDICES OF CELLULAR AND HUMORAL IMMUNITY IN THE VERIFICATION OF ASTHMA IN YOUNG CHILDREN.

O.V. Belashova, U.I. Marusyk, O.V. Makarova

Abstract. The paper analyzes the diagnostic value of the cell (CD3, CD4, CD8) and humoral immunity (IL-4, Ig E) indices in the verification of bronchial asthma (BA) in young children with the first manifestations of bronchial obstruction syndrome (BOS). I clinical group consisted of 60 infants with a diagnosis of asthma, the II group included 40 children with obstructive bronchitis (OB). The groups were compared according to the main clinical characteristics. The study was conducted by the method of “the experience - control.” An increase of CD4/CD8 ratio ($> 2,0$), Ig E, (> 300 IU/ml), the tendency to an increase of IL-4 with the respect to the representatives of the comparison group has been marked in children of I group of observation. CD4/CD8 value $> 2,0$ with a sensitivity of 86% and a specificity of 71%, indicates a diagnosis of asthma in young children with the first episodes of BOS. Determining the level of total Ig E (300 IU/ml) and IL - 4 (40pg/ml) should be considered as sensitive (82,3% - 80%) and moderate specific (63% - 52,3%) additional diagnostic criteria of BA verification in early childhood at the first signs of BOS.

Keywords: asthma, bronchial obstruction, children, early age, the immune system.

Bukovyna State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol. - 2013. - Vol.12, №2 (44). - P.14-17.

Надійшла до редакції 17.05.2013

Рецензент – проф. Т.В.Сорокман

© О. В. Белаишова, У. И. Марусик, О. В. Макарова, 2013