

УДК: 616.248-616.155.35-053.2-07

В. П. Костроміна, В. О. Стриж, Ю. О. Матвієнко, О. О. Речкіна, Л. Б. Ярощук, А. С. Дорошенкова
ДУ «Національний інститут фізичної та пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України», м. Київ

Клініко-імунологічні критерії диференціальної діагностики бронхіальної астми та бронхіту з бронхообструктивним синдромом у дітей

Ключові слова: бронхіальна астма, обструктивний бронхіт, диференціальна діагностика, діти.

Актуальність диференціальної діагностики бронхіальної астми (БА) та обструктивного бронхіту (ОБ), гострого або рецидивуючого, у дітей зумовлена щорічним зростанням превалентності БА, яка останніми роками становить 2–15 % у різних країнах, зростанням частоти її тяжких клінічних форм, збільшенням інцидентності летальних випадків під час астматичного нападу [1].

Відомо, що БА у 50–80 % дітей формується в ранньому віці, причому її дебют в 40 % випадків припадає на перші три роки життя [2, 3]. У 30–50 % дітей БА маскується під гострий обструктивний бронхіт, часто на фоні гострих респіраторних вірусних інфекцій (ГРВІ) [4, 5].

Як наслідок — рання діагностика БА викликає труднощі у практичних лікарів і не перевищує 9,5 %, що є вкрай незадовільним, оскільки призводить до недовиявлення астми, спізненого лікування та ранньої інвалідизації [6].

На сучасному етапі практично не існує доступних критеріїв розпізнавання перших проявів БА у дитини, особливо молодшого віку. Ретельно вивчений анамнез, аналіз особливостей клінічного перебігу захворювання, наявність додаткових функціональних ознак і результатів алергічних проб зазвичай дають змогу лише думати про діагноз БА та не сприяють точній диференціальній діагностиці з бронхітом.

Складнощі встановлення БА в дитячому віці визначаються не тільки варіабельністю клінічного перебігу та клініко-анамнестичною схожістю з ОБ, але й обмеженнями внаслідок вікових можливостей дітей щодо проведення додаткових діагностичних процедур, здатності виконувати дихальні маневри під час спірометрії та суб'єктивною недооцінкою педіатрами еквівалентів симптомів БА, що спонукає до пошуку альтернативних шляхів діагностичної тактики.

Вітчизняна та світова наукова спільнота доволі інтенсивно проводить пошуки шляхів диференціальної діагностики синдрому бронхіальної обструкції для раннього

виявлення БА у дітей. Один із них передбачає визначення «формули обструкції» (початок, тривалість і повторюваність епізодів бронхообструктивного синдрому (БОС) як за наявності ГРВІ, так і без неї) та урахування відносних критеріїв БА (спадкова схильність до алергії, atopічний статус; наявність факторів ante- та післяна-тальної сенсibilізації) [7].

Однак такий підхід має низку недоліків. Внаслідок надзвичайно високої розбіжності клініко-анамнестичних ознак atopії (наявність atopічного дерматиту, алергічного риніту, проявів харчової та медикаментозної алергії; еозинофілії периферичної крові, високого рівня загального імуноглобуліну Е (IgE), специфічних IgE в сироватці крові та сенсibilізації до різних алергенів у шкірних тестах) та лабораторних показників жоден із них не має самостійного значення для диференціальної діагностики БА та ОБ. Так, у гострий період захворювання внаслідок мобілізації клітин у шоковому органі частіше рееструють анеозинофілію. Підвищений вміст IgE та/або еозинофілів у периферичній крові може мати не тільки алергічне походження, оскільки схильність до посиленої продукції IgE зустрічається як за наявності фенотипових ознак atopії (30–50 % дітей у популяції), так і у разі їх відсутності (15–30 %). Крім того, нормальний рівень IgE не є підставою для виключення atopії та/або БА, тому що окремі алергічні реакції (цитотоксичного, імунокомплексного та уповільненого типів) регулюються не IgE-залежними механізмами. До того ж, підвищені рівні алергенспецифічних IgE у сироватці крові за інформативністю не перевищують шкірні алергопроби, не свідчать про хворобу або тяжкість клінічних проявів, хоча й підтверджують підвищену чутливість до специфічних алергенів, що допомагає встановити фактори ризику хвороби та вжити відповідних запобіжних заходів [8].

За механізмом реалізації БА вважається мультифакторіальним захворюванням, яке має суто імунологічний

характер. За сучасними уявленнями алергічне запалення координується CD4⁺-лімфоцитами (Th₂) та характеризується зміною співвідношення активності Th₂- і Th₁-лімфоцитів у бік більшої активності Th₂. Активація Th₂-лімфоцитів призводить до гіперпродукції інтерлейкінів: IL-4, IL-5 і IL-13, що сприяє гіперпродукції IgE. Цей процес сенсibiliзації організму завершується фіксацією специфічних по відношенню до певних груп алергенів IgE-антитіл на клітинах-мішенях (тучні клітини, базофіли) у шоковому органі. Крім того, у публікаціях останнього року показано, що лімфоцити можуть регулювати реактивність бронхів, у тому числі викликати бронхіальну гіперреактивність, і поза антигенною стимуляцією, не використовуючи як посередники продукцію IgE або еозинофільну інфільтрацію [9].

Виходячи з вищевказаного, за мету дослідження обрали розробку способу диференціальної діагностики БА та ОБ у дітей на основі системного аналізу показників клітинного імунітету, рівнів цитокінів Т-хелперів 1-го та 2-го типів та клініко-лабораторних проявів захворювання.

Матеріали та методи дослідження

Робота виконана за кошти держбюджету. У дослідження включено 69 дітей, серед яких хворих на БА було 47, на ОБ — 22, контрольна група складалася із 30 здорових дітей відповідного віку. Акцентували увагу на віці пацієнта, оскільки ймовірність БА є вищою у дітей старше 1,5 року, а ОБ — на 1-му році життя (табл. 1).

Як видно з даних, наведених у таблиці 1, серед дітей старшої вікової категорії (від 13 років) випадків БА було вдвічі більше, ніж ОБ ($p < 0,05$), що можна пояснити особливостями диференціальної діагностики, коли ймовірність більш точного встановлення нозологічної форми хвороби зростає прямо пропорційно віку дитини.

При госпіталізації у стаціонар дітей піддавали диференціально-діагностичному скринінгу, який включав такі обстеження: клініко-лабораторні (анамнез, клінічний огляд, загальний аналіз крові з формулою, біохімічні дослідження, загальний аналіз сечі, бактеріологічні посіви), алергологічні (алергологічний анамнез, специфічні IgE та шкірні алергопроби), рентгенологічне (оглядова рентгенограма), імунологічні (клітини крові, Т- і В-система, система фагоцитів, інші додаткові тести) та при можливості — спірометричні. Дітям віком до 5 років визначення функції зовнішнього дихання не проводили через неспроможність пацієнта виконувати команди дослідника. Одночасно за допомогою батьків проводили

анкетування, яке включало ретельне вивчення анамнезу життя та хвороби дитини.

Отримані результати обстеження оцінювали за трьома блоками клінічних параметрів: 1 — характеристика «формули обструкції» (початок, тривалість і повторюваність епізодів БОС як за наявності ГРВІ, так і без неї), 2 — спадкова схильність до алергії та atopічний анамнез; 3 — наявність факторів ante- та післянатальної сенсibiliзації (atopічний статус матері та дитини). Якщо у дитини виявляли ознаки БА чи ОБ, потім додатково у сироватці крові визначали рівні цитокінів Т-хелперів 1-го та 2-го типів — IL-2 та IL-4, обчислювали індекс співвідношення останніх ($CI_{IL-4/IL-2}$) за формулою:

$$CI_{IL-4/IL-2} = ABS \frac{(X_{IL-4} - N_{IL-4})N_{IL-2}}{(X_{IL-2} - N_{IL-2})N_{IL-4}}$$

де $CI_{IL-4/IL-2}$ — цитокіновий індекс для IL-4 та IL-2; X_{IL-4} та X_{IL-2} — значення IL-4 та IL-2 у хворих дітей; N_{IL-4} та N_{IL-2} — нормальні значення IL-4 та IL-2 у здорових дітей.

При значенні $CI_{IL-4/IL-2} > 1$ діагностували БА, а при значенні $CI_{IL-4/IL-2} \leq 1$ — ОБ.

Результати та їх обговорення

За попередніми статистичними обрахунками встановлено, що у гострий період захворювання у дітей відсутня кореляція між клініко-анамнестичними та імунологічними (IgE, еозинофільний катіонний протеїн — ЕКП) критеріями atopії: індекс кореляції σ при БА становив — 0,02, при ОБ — досяг лише 0,04. У багатьох випадках рівні IgE не корелювали також із генезом (інфекційно-алергічний чи atopічний) БОС ($\sigma = 0,003$ –0,16 при БА та — 0,05 при ОБ). Разом із тим, відсоток випадків підвищених рівнів IgE серед хворих на БА становив 74,5, при ОБ — 63,6 при середніх показниках IgE ($439,7 \pm 78,8$) та ($236,7 \pm 43,7$) МО/мл відповідно ($p < 0,001$), при нормі ($45,5 \pm 14,8$) МО/мл. Оскільки останні показники перевищували норму в кожній групі, це не давало змоги проводити диференціальний діагноз між БА та ОБ за вмістом IgE, що співпадає з результатами наукових досліджень інших авторів, які довели інші причини підвищеного вмісту IgE: синдром Віскота—Олдрича, IgE-мієлома, глистяні інвазії, паразитарні інфекції, гіпер-IgE-синдром [10].

Отже, за отриманими даними більше половини дітей (63,6 %), яким було встановлено діагноз ОБ, потребували більш ретельного обстеження з метою з'ясування причини підвищеного вмісту загального IgE у сироватці

Розподіл обстежених дітей за віком і клінічними формами захворювання

Таблиця 1

Вікова категорія, роки	БА (n = 47)		ОБ (n = 22)	
	Абс.	(M ± m) %	Абс.	(M ± m) %
3–5	15	31,9 ± 5,5	9	40,9 ± 6,2
6–12	23	48,9 ± 6,9	11	50,0 ± 6,9
> 13	9	19,1 ± 4,2	2	9,1 ± 2,2 *

Примітка: * — різниця порівняно з БА вірогідна ($p < 0,05$).

Таблиця 2

Розподіл обстежених дітей за основними показниками імунітету, що характеризують алергічне запалення, залежно від клінічної форми захворювання

Показник	БА (n = 47)	ОБ (n = 22)	Здорові діти (n = 30)
IgE, МО/мл	439,7 ± 78,8 **	236,7 ± 43,7*	45,5 ± 14,8
ЕКП, пг/мл	52,8 ± 7,7 **	32,1 ± 4,4*	22,1 ± 2,3
IL-2, пг/мл	42,8 ± 8,7 *	183,8 ± 37,9*	28,5 ± 1,3
IL-4, пг/мл	87,1 ± 12,9 **	29,6 ± 5,6*	6,8 ± 0,2
ЦІIL-4/IL-2, у.о.	15,0 ± 3,3 **	0,8 ± 0,12*	1,1 ± 0,1

Примітки: * – різниця між БА та ОБ вірогідна ($p < 0,05$); ** – різниця порівняно зі здоровими дітьми вірогідна ($p < 0,05$).

крові та уточнення нозологічної форми захворювання. Тому вважаємо, що рівні IgE – допоміжні, але не остаточні й не вирішальні критерії диференціальної діагностики БА та ОБ.

Як при БА, так і при ОБ встановлено чітку кореляцію між показниками цитокінів IL-2 та IL-4 ($\sigma = 0,7$ та $0,6$ відповідно), що спонукало до розробки більш точного критерію раннього виявлення БА у дітей на основі диференціальної діагностики з ОБ, який ефективно можна застосовувати навіть у дітей раннього віку (від 5 років і молодше).

Дія цитокінів тісно пов'язана з фізіологічними і патологічними реакціями організму. При цьому відбувається модуляція як локальних, так і системних механізмів захисту – система цитокінів забезпечує узгодження дії імунної, ендокринної та нервової систем, що вкрай важливо для купірування БОС при БА та ОБ.

Показники імунітету, які характеризують наявність алергічного запалення у дітей, хворих на БА та ОБ, наведено у таблиці 2.

Як видно із даних, наведених у таблиці 2, при БА рівні IgE та IL-4 перевищували норму у 10–12 разів, при ОБ показники ЕКП – у 1,5 разу, а IL-2 – у 6 разів ($p < 0,001$). Разом із тим, інтенсивність приросту показників виявилася різною: при БА більш інтенсивний приріст стосувався рівнів IgE, ЕКП та IL-4, а при ОБ – IL-2. Вміст IL-2 при БА достовірно не відрізнявся від значень у здорових осіб ($p > 0,05$). Отже, однакова спрямованість зміни показників IgE, ЕКП та IL-4, як при БА, так і при ОБ не дає змоги використовувати їх для диференціальної діагностики.

Отже, при ОБ на відміну від БА відмічається помірне збільшення (втричі) секреції IL-4, що є характерним для алергічних та/або токсико-алергічних реакцій, та суттєве (у 5,6 разу) збільшення титру прозапальних IL-2. В результаті обчислень за співвідношенням IL-2 та IL-4 цитокіновий індекс виявився у 19 разів вищим при БА ($p < 0,001$). Отримані дані співпадають з результатами досліджень інших авторів стосовно того, що БА виникає в умовах підвищеної алергізації організму дитини, яку й характеризують високі показники IgE, ЕКП та IL-4 на фоні нормального вмісту IL-2. При ОБ, навіть за умови моно- або полівалентної сенсibilізації, спостерігається інший перерозподіл цитокінів, коли переважає зростання рівнів IL-2.

Таким чином, диференціальну діагностику БА та ОБ у дітей можна проводити шляхом визначення «формули обструкції»: початок, тривалість і повторюваність епізодів бронхообструктивного синдрому як за наявності ГРВІ, так і без неї, з урахуванням таких відносних критеріїв БА, як спадкова схильність до алергії, atopічний статус, наявність факторів ante- та післянатальної сенсibilізації та додаткового визначення у сироватці крові рівнів цитокінів Т-хелперів 1-го та 2-го типів – IL-2 та IL-4 з подальшим обчисленням індексу співвідношення останніх (цитокіновий індекс – ЦІ_{IL-4/IL-2}) за запропонованою у статті формулою. Якщо значення цитокінового індексу сягає більше 1, діагностують БА, якщо його значення становить 1 та менше – ОБ.

Література

1. *Omalizumab* reduces frequency of asthma exacerbations in children [Текст] / J. Pediatr. – 2011. – № 159. – P. 512–513.
2. Беш, Л. В. Бронхіальна астма у дітей раннього віку: особливості діагностики й лікування [Текст] / Л. В. Беш // Здоров'я України. – 2011. – № 2 (14). – С. 45–46.
3. Геппе, Н. А. Возможности противорецидивной терапии при бронхиальной астме у детей раннего возраста [Текст] / Н. А. Геппе [и др.]. // Аллергология. – 1999. – № 3. – С. 7–11;
4. Анти-IgE-терапия тяжелой бронхиальной астмы у детей: двухлетний опыт [Текст] / Т. В. Куличенко [и др.] // Педиатрическая фармакология : научно-практический журнал Союза педиатров России. – 2010. – Т. 7, № 3. – С. 57–65.
5. Юлиш, Е. И. Бронхообструктивный синдром у детей первого года жизни и полипрагмазия [Текст] / Е. И. Юлиш, Ю. А. Сорока, С. И. Вакуленко // Здоровье ребенка. – 2010. – № 2/23. – С. 18–22.
6. Ласиця, О. Л. Бронхіальна астма у дітей: проблеми і перспективи діагностики і лікування [Текст] / О. Л. Ласиця, О. М. Охотнікова // Нова медицина. – 2003. – № 1 (6). – С. 44–49.
7. Мизерницький, Ю. Л. Дифференциальная диагностика и принципы дифференцированной терапии бронхообструктивного синдрома при ОРВИ у детей [Текст] / Ю. Л. Мизерницький // Здоровье ребенка. – 2009. – № 1 (16). – С. 116–121.
8. Охотнікова, О. М. Бронхіальна астма у дітей [Текст] / О. М. Охотнікова // Мистецтво лікування. – 2011. – № 1 (77) – С. 41–54.
9. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» [Текст] / Руководитель программы А. Г. Чучалин ; под ред. И. К. Волкова [и соавт.] ; [Российское респираторное общество]. – 3-е изд., испр. и доп. – М. : Издательский дом «Атмосфера», 2008. – 108 с.
10. Лапшин, В. Ф. Критерии и сложности диагностики бронхиальной астмы у детей [Текст] / В. Ф. Лапшин, Т. Р. Уманец // Здоров'я України. – 2007. – С. 40–41.

**КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ
ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ БРОНХИАЛЬНОЙ
АСТМЫ И БРОНХИТА С БРОНХООБСТРУКТИВНЫМ
СИНДРОМОМ У ДЕТЕЙ**

*В. П. Костромина, В. А. Стриж, Ю. А. Матвиенко,
Е. А. Речкина, Л. Б. Ярошчук, А. С. Дорошенкова*

Резюме. *Обследовано 47 детей, больных бронхиальной астмой (БА), и 22 ребенка — острым обструктивным бронхитом (ОБ). Предложено способ дифференциальной диагностики БА и ОБ у детей путем установления «формулы обструкции» и дополнительного определения в сыворотке крови уровней цитокинов Т-хелперов 1-го и 2-го типов — интерлейкина-2 и интерлейкина-4 с последующим вычислением индекса соотношения последних (цитокиновый индекс).*

Ключевые слова: *бронхиальная астма, обструктивный бронхит, дифференциальная диагностика, дети.*

**CLINICO-IMMUNOLOGICAL CRITERIA DIFFERENTIAL
DIAGNOSIS OF BRONCHIAL ASTHMA AND BRONCHITIS
WITH BRONCHIAL OBSTRUCTION IN CHILDREN**

*V. P. Kostromina, V. A. Stryzh, J. A. Matvienko,
E. A. Rechkina, L. B. Yaroshchuk, A. S. Doroshenkova*

Summary. *A total of 47 children with bronchial asthma (BA) and 22 children with acute obstructive bronchitis (OB) were examined. The differential diagnosis method among the BA and OB in children through the establishment of the “obstruction’s formula” and additional definitions in the serum levels of cytokines, T-helper of the 1 and 2 type — interleukin-2 and interleukin-4, followed by calculation of the index ratio of the latter (cytokine index) is proposed.*

Key words: *asthma, obstructive bronchitis, differential diagnosis, children.*