

Показатели, определящи повишен риск от рецидив на бронхообструктивните прояви при деца до 2-годишна възраст

Д-р Сирма Милева, доц. Тодор Попов¹, доц. Иванка Галева

Клиника по детски болести, УМБАЛ „Александровска“, София

¹Клиника по алергология и имунология

Увод

Ранната детска възраст е периодът с най-висока честота на бронхообструктивни прояви. Като възможни причини се разглеждат диспропорционалният фетален растеж на белите дробове, физиологичната ваготония, която персистира през първите няколко години от живота, и повишеният нервно-мускулен тонус на бронхите.

Старият афоризъм на Chevalier-Jackson, че не всяко „свиркане“ е астма, важи и до днес. Описани са три фенотипа на „свиркащо дишане“, „транзиторно“, „персистиращо“ и „с късно начало“, отразяващи хетерогенна група от състояния, характеризирани се с различно съчетание на патогенетични и рисков фактори. Децата със „свиркащо дишане“, данни за алергия и фамилна анамнеза за астма са с повишен риск от персистиране на бронхообструктивните прояви. Въпреки това е трудно на индивидуално ниво да се разграничат „транзиторните“ и „персистиращи свиркачи“.

Поставянето на дефинитивна диагноза и свързаната с нея прогноза при първи епизод на „свиркане“ в кърмаческа възраст е неизяснен и до момента въпрос, решаването на който е предизвикателство за педиатрите.

Цел

Чрез представеното изследване да се изработи алгоритъм от епидемиологични, клинични и обективни параклинични параметри, въз основа на които да се определи вероятен риск за рецидив при първи епизод на „свиркащо дишане“ в ранна детска възраст.

Материали и методи

Проведено е проспективно проучване върху 85 деца (62 момчета) на възраст от 2 до 22 месеца, хоспитализирани по повод на остър епизод

на бронхиална обструкция в Детска клиника на Университетска болница „Александровска“, София, за периода октомври 2005 г. – март 2006 г. Изследваните пациенти са разделени в три групи съобразно честотата на бронхообструктивните прояви: първи бронхообструктивен епизод (ПБО), два епизода – рецидив на бронхиалната обструкция (РБО) и „астма“ – три и повече изразени бронхообструктивни прояви, приети условно за еквивалент на „кърмаческа астма“.

Критерии за включване на пациентите в проучването: бронхообструктивни прояви при деца под 2-годишна възраст.

Критерии за изключване на пациентите от проучването: деца с чуждо тяло, вродени аномалии, бронхопулмонална дисплазия, муковисцидоза и други придружаващи заболявания (сърдечни и неврологични); данни за бактериална инфекция от показателите на пълна кръвна картина (ПКК) и рентгенов образ и пациенти, при които е започнато лечение с Methylprednisolon преди добиване на хрчка.

Проведе се изследване на ПКК, общ серумен IgE и специфичните IgE към инхалаторни и хранителни алергени. Извърши се индукция на кашличен рефлекс чрез гразнене на горния отдел на крикоидния хрущял и последваща аспирация във фаринкса с назогастрална сонда. Добитият материал се използва за цитологичен анализ, а в свободна от клетки супернатанта се изследва еозинофилен катионен протеин (ECP).

След период от 12 до 18 месеца (средно 14,8 месеца) родителите на изследваните деца (n=85) бяха анкетирани по телефона за нови епизоди на бронхиална обструкция, наложили хоспитализация или овладяни в амбулаторни условия.

Статистическата обработка на данните е извършена със статистически пакет SPSS Version 10 и Excel Microsoft Office XP.

Резултати

Чрез използване на еднофакторна логистична регресия установихме, че рискът от втори епизод на бронхиална обструкция е по-висок при децата с ранно начало на симптоматиката – първи прояви през първите 6 месеца ($p=0,01$ OR=-0,69). Фамилната анамнеза за астма ($p=0,04$ OR=3,48), тежестта на пристъпа ($p=0,03$ OR=3,94) и високите нива на ЕСР ($p=0,03$ OR=2,02) са рискови фактори за три и повече епизода на „свиркащо дишане“.

При анализ на данните след 14-месечно проследяване се обособиха две основни групи – деца, които остават с един единствен „епизод на свиркане“, асимптомни през периода на проследяване – група А (n=40), и такива, при които е регистриран повече от един пристъп – група Б (n=45). Чрез еднофакторен логистичен регресионен анализ като разграничаващи признаци се открояват фамилната анамнеза за астма ($p=0,04$, OR=2,66), възраст на първо свиркане под 6 месеца ($p=0,03$, OR=0,86) и високо ниво на ЕСР ($p=0,03$, OR=1,53).

Използван бе многофакторен регресионен анализ за изработване на модел, позволяващ прогнозиране на риска от рецидив в зависимост от определени показатели. За целта всички фактори, показващи статистически значима връзка с рецидивизиращото „свиркащо дишане“, бяха въведени стъпаловидно в регресионен модел. Селектираха се 4 многофакторни модела, в които участват следните фактори:

модел 1

- възраст на първо свиркане под 6 месеца

модел 2

- възраст на първо свиркане под 6 месеца
- ЕСР в храчка >70 $\mu\text{g/L}$

модел 3

- възраст на първо свиркане под 6 месеца
- ЕСР в храчка >70 $\mu\text{g/L}$
- мъжки пол

модел 4

- възраст на първо свиркане под 6 месеца
- ЕСР в храчка >70 $\mu\text{g/L}$
- мъжки пол
- фамилна анамнеза за астма

Модел 1 достоверно разпознава 22 (85%) от децата с първи пристъп и 7 (50%) от тези с втори епизод. Чрез модел 2 и 3 се разпознават съответно 23 (89%) и 21 (81%) от децата с един епизод, и 9 (63%) от тези с два епизода. Отчитайки предиктивността на всеки един от моделите, статистически значим бе модел 4, който комбинира информация за показателите възраст на първо свиркане, ниво на ЕСР, пол и фамилна анамнеза, представен на таблица 1.

Установи се, че ранното начало на симптоматиката е с най-голямо значение и определя 72% от дискриминативната сила на метода. Приба-

Модел 4	нестандартизирани коефициенти		стандартизирани коефициенти	P
	B	SE		
константа	-13,11	5,73		0,02
пол	3,42	1,66	30,68 (1,17–802,5)	0,04
Възраст на първо свиркане	-1,33	0,52	0,26 (0,09–0,73)	0,01
фамилна обремененост	3,37	1,65	29,24 (1,15–741,9)	0,04
ЕСР в храчка	2,43	1,02	11,44 (1,54–84,8)	0,01

Табл. 1. Показатели на регресионния анализ, разграничаващи децата с ПБО от тези с РБО

Прогнозирани от модела			
наблюдавани	ПБО	РБО	процент
ПБО	24	2	92,30%
РБО	2	12	85,70%
общо			90%

Табл. 2. Модел 4

Модел 5	нестандартизирани коефициенти		стандартизирани коефициенти	P
	B	SE		
константа	-3,34	1,62		0,04
пол	-1,93	0,84	0,14	0,02
Възраст на първо свиркане	-0,30	0,10	0,773	0,005
ЕСР в храчка	0,96	1,62	2,62	0,002

Табл. 3. Показатели на регресионния анализ, разграничаващи децата с един епизод на свиркане – група А, от тези с два и повече – група Б

Прогнозирани от модела			
наблюдавани	Група А	Група Б	процент
Група А	22	7	76%
Група Б	5	20	80%
общо			78%

Табл. 4. Модел 5

вянето на показателите фамилна обремененост, мъжки пол и ЕСР увеличава тази сила с 20%. Така създаденият модел позволява да се класифицират успешно 90% от случаите при използване на 4 променливи, като разпознава достоверно 24 (92%) от децата с първи пристъп и 12 (86%) от тези с два епизода (табл. 2). Погрешно разпознати са 2 деца и в двете групи.

Рискът от персистиране на симптоматиката за периода на проследяване от 14 месеца се определя от факторите мъжки пол, ранна възраст на първо свиркане и ниво на ЕСР в храчка (табл. 3).

Модел 5 представя достоверно разпознати рецидиви при 20 (80%) от 25 деца с повече от един бронхообструктивен епизод и отсъствие на вероятност за рецидив при 22 (76%) от децата с един-единствен епизод на бронхиална обструкция (табл. 4).

Погрешно разпознати са 5 деца от група Б и 7 от група А.

Обсъждане

Клиничните и биологичните показатели, включени в проведеното проучване, са избрани на база на множество публикации, доказващи ролята на отделните рискови фактори за поява и персистиране на „свиркащото дишане“.

Сравнителният анализ на качествените и количествените променливи определи статистически значимите рискови фактори, а взаимните им влияния и съвкупно действие позволи структурирането на статистически значим прогностичен модел. Чрез използване на логистична регресия установихме, че независимите променливи „фамилна анамнеза за астма“ и „възраст на първо свиркане под 6-месечна възраст“ се открояват като статистически значими предиктори на зависимата променлива „рецидив на бронхиалната обструкция“.

Подчертаната полова предилекция сред изследваните от нас деца (72% са момчета) е в съответствие с литературните данни за по-чести бронхообструктивни епизоди и изява на астма в ранна детска възраст при момчетата.⁹

Резултатите от еднофакторния регресионен анализ отгиференцират като рисков фактор за рецидив „ранното начало на бронхообструктивните прояви“, но според някои автори⁸ той е слаб предиктор за „свиркане“ след 10-годишна възраст. Ранна клинична изява е индикатор за повишен риск от повторни, но транзиторни епизоди на бронхиална обструкция, докато децата с по-късно начало на клиничните прояви се считат за потенциални астматици.^{6, 10}

Наследствената обремененост за астма участва като основен фактор във всички скали за оценка на риска от астма.² Ние отчетохме тенденция за по-чести и тежки прояви на бронхиална обструкция сред децата с фамилна анамнеза за астма – сред изследваните от нас „астматици“ над половината са с фамилна анамнеза за астма.

Собственият атопичен терен и по-специално за кърмаческата възраст наличието на атопичен дерматит, е вторият основен рисков фактор за астма.² При нас ролята на клинично изявения собствен атопичен терен не бе възможно да бъде оценена поради малката група на пациентите. Традиционно използваните лабораторни маркери за атопия, общият серумен IgE и алерген-специфичните IgE, са особено полезни за разпознаване на клинично неизявената атопия в детска възраст. Развитието на чувствителност към специфични алергени обаче показва възрастова зависимост,^{1, 4} поради което тези показатели не намират място като рискови фактори сред изследваните от нас малки деца.

Въпреки че изследването на храчка все още не е утвърден диагностичен метод за ранната детска възраст, ние доказахме еозинофилно възпаление

в дихателните пътища при деца под 2-годишна възраст в хода на бронхообструктивен епизод, в подкрепа на резултатите и на групи изследователи³. (Нашите резултати още веднъж потвърждават предимствата на изследването на ЕСР в храчка^{11, 12}). Отчетени бяха широки вариации в нивото на медиатора със значително припокриване между трите клинични групи.

Изработените модели чрез многофакторен регресионен анализ позволяват разпознаването на децата с повишен риск от рецидивиращо свиркане. В структурирането на моделите участват познати, доказани и потенциално силни за прогнозиране рискови фактори – „възраст на първо свиркане под 6 месеца“, „мъжки пол“, „фамилна анамнеза за астма“ и „ниво на ЕСР в храчка“. Моделът с най-висока предиктивна стойност за отгиференциране на децата с първи пристъп от тези с рецидив включва и четирите фактора. Въз основа на данните от тези четири показателя е възможно успешно да се класифицират 90% от случаите, като „възраст на първо свиркане под 6 месеца“ определя 72% от дискриминативната сила на метода.

Рискът за персистиране на симптоматиката за период от 14 месеца се определя от факторите „мъжки пол“, „възраст на първо свиркане под 6 месеца“ и „ниво на ЕСР в храчка >70 $\mu\text{g}/\text{L}$ “. Въз основа на този модел успешно се класифицират 78% от случаите, като достоверно се разпознават 76% от децата с първи и единствен пристъп и 80% от тези с два и повече бронхообструктивни епизода.

Така създадените модели носят полезна прогностична информация за практиката с изчисления висок относителен дял на разпознавателна възможност за риск от рецидив, базиран на обективни данни.

Изводи

Отчитането на факторите „фамилна анамнеза за астма“, „мъжки пол“, „възраст на първо свиркане под 6 месеца“ и „високо ниво на ЕСР“ позволява да се разпознаят 86% от децата с риск от рецидивиращи бронхообструктивни епизоди.

Литература

1. Arshad SH, Tariq SM, Matthews S, et al. Sensitization to common allergens and its association with allergic disorders at age 4 years: a whole population birth cohort study. *Pediatrics*. 2001 Aug; 108(2):E33.
2. Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Wright AL, et al. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 Oct; 162(4 Pt 1):1403–6.
3. Counil FP, Lebel B, Segondy M, et al. Cells and mediators from pharyngeal secretions in infants with acute wheezing episodes. *Eur Respir J*. 1997 Nov;10(11):2591–5.

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.