

Originalni naučni rad

Visoko senzitivni C- reaktivni protein kao pokazatelj inflamacije kod djece sa astmom i alergijskim rinitisom

**Dragana Malčić-Zanić,
Olivera Ljuboja,
Gordana Bukara-Radujković,
Snežana Petrović-Tepić**

Univerzitetski klinički centar Republike Srpske, Klinika za dječije bolesti, Banja Luka, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

Primljen – Received: 01/04/2018
Prihvaćen – Accepted: 04/10/2018

Adresa autora:
Dr Dragana Malčić-Zanić, MSc
Klinika za dječije bolesti, Univerzitetski
klinički centar R. Srpske
Ul. 12 beba 2a, 78 000 Banjaluka
draganam5@yahoo.com

Copyright: ©2018 Milinković B, et al. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0) license.

Kratak sadržaj

Uvod. Istraživanja posljednjih godina su pokazala da visoko senzitivni C-reaktivni protein (hsCRP) predstavlja marker hronične inflamacije. Cilj istraživanja je bio ispitati može li se koncentracija hsCRP koristiti u procjeni inflamacije kod djece u akutnoj egzacerbaciji astme i alergijskom rinitisu, te utvrditi da li praćenje koncentracije hsCRP može biti pokazatelj uspješnosti terapije kod djece oboljele od astme.

Metode. U ispitivanje je uključeno 60 pacijenata (30 sa astmom i 30 sa alergijskim rinitisom), oba pola, uzrasta od 7 do 14 godina. Svim pacijentima je pored lične i porodične anamneze, urađeno ispitivanje plućnih funkcija i određivanje koncentracija hsCRP imunoturbidimetrijskom metodom na lateks česticama. U grupi djece sa astmom određivanje je vršeno prije i tri dana nakon terapije.

Rezultati. Pacijenti sa astmom su imali statistički značajno veći broj alergijskih senzibilizacija, pridruženih drugih alergijskih bolesti, više koncentracije IgE u serumu, te niže vrijednosti plućnih funkcija u odnosu na pacijente sa alergijskim rinitisom. Koncentracija hsCRP kod pacijenata sa astmom (0,43 mg/l) je bila statistički značajno viša u odnosu na pacijente sa alergijskim rinitisom (0,21 mg/l) ($p = 0,002$). Povišenu vrijednost hsCRP je imalo 26,67% pacijenata sa astmom, dok su svi pacijenti sa alergijskim rinitisom imali hsCRP u granicama referentnih vrijednosti. Nakon tri dana terapije, kod 4 (13,33%) pacijenta sa astmom vrijednosti hsCRP su se održavale iznad referentnog intervala.

Zaključak. Istraživanje je pokazalo da se hsCRP može koristiti kao biomarker akutne alergijske inflamacije kod djece sa astmom, te može da bude pokazatelj terapijskog odgovora.

Ključne riječi: djeca, astma, alergijski rinitis, hsCRP

Uvod

Sistemska priroda alergijske bolesti ogleda se u činjenici da jedna osoba može ispoljiti različite oblike alergijske bolesti tokom života, od pojave ekcema, alergije na hranu i vizinga u najranijem uzrastu, preko pojave senzibilizacije na inhalatorne alergene i nastanka alergijskog rinitisa, a u najtežim slučajevima i astme. Ova progresija kliničkih manifestacija atopije je označena pojmom “alergijski marš”. Danas se alergijski rinitis i astma sve češće opisuju kao bolesti nastale usljed inflamatornog procesa u kom alergenom potaknuta inflamacija dovodi do ispoljavanja bolesti gornjih (nos) i/ili donjih disajnih puteva (pluća), što je označeno konceptom “jedan disajni put–jedna bolest” (united

airway diseases) [1, 2]. Bronhijalna hiperreaktivnost (BHR) je prvi korak u širenju zapaljenjskog procesa iz nosa u donje disajne puteva [3]. Asimptomatska BHR je povezana s bronhijalnom inflamacijom i remodelovanjem disajnih puteva, pa je prisustvo BHR kod oboljelih od alergijskog rinitisa značajan faktor na osnovu koga se predviđa budući razvoj astme [4-6]. BHR kao nasljedni faktor rizika je u tijesnoj vezi sa koncentracijom IgE u serumu i stepenom inflamacije disajnih puteva. Iako se određivanje koncentracije C reaktivnog proteina dugo godina primjenjuje kao biomarker inflamacije za razlikovanje akutne virusne od bakterijske infekcije, posljednjih su godina istraživanja pokazala da se vrijednosti visoko senzitivnog CRP (hsCRP), unutar referentnih vrijednosti CRP mogu primijeniti za otkrivanje hronične inflamacije. S obzirom da astma i alergijski rinitis prema definiciji podrazumijevaju hroničnu inflamaciju disajnih puteva, postavlja se pitanje da li je određivanjem inflamatornih medijatora, kao neposrednih učesnika u ovom procesu, moguće procijeniti stepen inflamacije u disajnim putevima kod pacijenata sa astmom i alergijskim rinitisom. U tom smislu, naglašava se i potreba jedinstvenog sagledavanja ovih bolesti u pogledu dijagnostike i liječenja, sa ciljem da se pokuša spriječiti ili usporiti razvoj astme [7, 8].

Cilj istraživanja je bio ispitati može li se određivanjem koncentracije hsCRP u serumu utvrditi stepen inflamacije kod djece sa astmom u akutnoj egzacerbaciji bolesti i kod djece sa alergijskim rinitisom, te utvrditi da li praćenje koncentracija hsCRP može biti pokazatelj uspješnosti terapije u akutnoj egzacerbaciji bolesti kod djece oboljele od astme.

Metode rada

Istraživanje je izvršeno prospektivno u periodu od jula 2013. godine do februara 2014. godine na Klinici za dječije bolesti u Banjaluci, u skladu sa Deklaracijom o ljudskim pravima [9]. Svi učesnici ispitivanja su imali, prije uključivanja u studiju, pismenu saglasnost roditelja. U studiju je uključeno 60 pacijenata, uzrasta od 7 do 14 godina, oba pola, podijeljenih u dvije ispitivane grupe. Jednu grupu su činili pacijenti sa prethodno dokazanom alergijskom astmom, koji su se javili na

Kliniku za dječije bolesti u Banjaluci u akutnom napadu astme, sa simptomima kašlja i otežanog disanja, koji su trajali najviše tri dana prije javljanja u bolnicu. Drugu grupu su činili pacijenti upućeni na pulmoalergološko ispitivanje zbog učestalih simptoma u vidu curenja nosa, kijanja, te nazalne kongestije, kao i pacijenti sa već postavljenom dijagnozom sezonskog rinitisa. Kod svih pacijenta, po dolasku u bolnicu ili pulmošku ambulantu, uzeta je detaljna anamneza i hetroanamneza (sa značajnim osvrtom na pozitivnu porodičnu anamnezu), učinjen je kompletan klinički pregled, određen je indeks tjelesne mase, izmjereni parametri vitalnih funkcija. Procjena plućne funkcije podrazumijevala je mjerenje vrijednosti forsiranog vitalnog kapaciteta (FVC) i forsiranog ekspiratornog volumena u prvoj sekundi (FEV1) izraženi u procentima, upotrebom Jaeger Master Scope spirometra (Jaeger GmbH, Njemačka) standardizovanom procedurom. Uredan nalaz je podrazumijevao vrijednosti $\geq 80\%$. Svakom pacijentu je učinjen bronhodilatatorni test beta-2-agonistima kratkog djelovanja (Salbutamol) u cilju ispitivanja postojanja reverzibilne bronhoopstrukcije [10]. Kožnim prick testom utvrđeno je prisustvo alergijske preosjetljivosti na inhalatorne alergene (dermatophagoides pteronyssinus, kućna prašina, polen trave, polen korova, ambrosia elatior).

Laboratorijskim analizama (kompletna krvna slika, C-rekativni protein) isključena je akutna infektivna bolest. U istom uzorku seruma određivani su i biomarker nespecifične inflamacije – hsCRP i ukupni IgE. Kod pacijenata sa astmom određivanje hsCRP je vršeno u dva akta, prije uključivanja terapije za akutni napad astme i nakon tri dana terapije. Krv za analizu je uzorkovana iz periferne vene. Uzeta krv je centrifugirana 10 minuta na 3500 obrtaja/min. Jedan dio seruma (200 μ L) je potom zamrzavan na -20°C do analize hsCRP. Koncetraciju hsCRP u serumu smo određivali visokospecifičnom imunoturbidimetrijskom metodom na lateks česticama, za malo mjerno područje unutar referentnih intervala za djecu $<2,8$ mg/l, na biohemijском analizatoru Olympus AU 680, sa reagensima Roche proizvođača [11]. Kalibracija je izvršena pomoću originalnog kalibratora (Olympus Serum Protein Multi-Calibrator).

Koncentracija ukupnog IgE u serumu je određivana fluoroimunohemijskom metodom sa monoklonskim i poliklonskim antitijelima, na analizatoru UniCAP sa reagensom istog proizvođača. Dobijene vrijednosti ukupnog IgE upoređivane su sa referentnim vrijednostima zavisno od uzrasta djeteta [12].

Kriterijumi isključivanja za obje ispitivane grupe su bili: prisustvo simptoma infekcije praćenih porastom CRP i/ili leukocita (pneumonija, upala uha, upala grla, rinitis itd.), nesaradnja pacijenata prilikom izvođenja testova plućnih funkcija (spirometrija), odustajanje na vlastiti zahtjev djeteta/roditelja i gojaznost.

Početno liječenje napada astme je provedeno kratkodjelujućim beta-2 agonistom (salbutamol) za inhalatornu primjenu na 4, 6, 8 sati, zavisno od procijenjenog stepena težine napada astme. Kod težeg stepena napada primjenjivani su u kombinaciji beta-2 agonisti i inhalatorni antiholinergici. Kod nepotpunog učinka na inicijalnu primjenu beta-2 agonista (umjereno teški ili teški napad) uključivani su sistemski kortikosteroidi.

Podaci su analizirani upotrebom parametarskih i neparametarskih statističkih testova pomoću IBM SPSS statistical software package (Version 21; IBM Corp., Armonk, NY, USA). Statistički značajnim smatrane su vrijednosti $p \leq 0,05$.

Rezultati

Istraživanjem je obuhvaćeno ukupno 60 pacijenata, 34 dječaka (56,67%) i 26 djevojčica (43,33%), starosti od 7 godina (odnosno 84 mjeseca) do 14

godina (odnosno 168 mjeseci). Trideset pacijenata je imalo astmu, a 30 alergijski rinitis. Prosječna starosna dob pacijenata sa astmom je iznosila 127,77 mjeseci, a pacijenata sa alergijskim rinitisom 121,47 mjeseci i razlika nije bila statistički značajna (Tabela 1).

Pozitivnu porodičnu anamnezu u pravcu atopije, koja je podrazumijevala prisutnost bilo koje alergijske bolesti kod majke, oca, brata ili sestre je imalo 15 (50%) pacijenata sa astmom, nasuprot 9 (30%) pacijenata sa rinitisom (χ^2 , $p = 0,114$) (Tabela 1).

Broj alergijskih senzibilizacija kod pacijenta sa astmom je statistički značajno veći u odnosu na pacijente sa alergijskim rinitisom ($p < 0,001$) (Tabela 1). Između ispitivanih grupa, nije utvrđena statistički značajna razlika u učestalosti senzibilizacije na polen trave, na polen korova i na polen drveta ($p = 0,069$; $p = 0,222$; $p = 0,754$, prema redosljedu navođenja), ali je zastupljenost senzibilizacije na ambroziju, *Dermatophagoides pteronyssinus* i kućnu prašinu kod pacijenata sa astmom u odnosu na pacijente sa alergijskim rinitisom značajno veća (56,67% vs. 33,33%, $p=0,037$; 86,67% vs. 33,33%, $p < 0,001$; 66,67% vs. 50,00%, $p = 0,004$; prema redosljedu navođenja).

Ispitujući udruženost astme i drugih atopijskih bolesti (alergijski rinitis, atopijski dermatitis i nutritivna alergija) 24 (80%) pacijenta je imalo alergijski rinitis udružen sa astmom, 5 (16,67%) ih je imalo nutritivnu alergiju i astmu i 12 (40%) je imalo atopijski dermatitis i astmu. Pacijenti sa alergijskim rinitisom nisu imali udruženost drugih atopijskih bolesti u okviru njihove osnovne bole-

Tabela 1. Demografske i kliničke karakteristike pacijenata sa astmom i alergijskim rinitisom

Parametar	Grupa		p
	sa astmom	sa rinitisom	
Dob, mjeseci	127,77 ± 25,24	121,47 ± 24,35	0,772*
Pozitivna porodična anamneza, broj (%)	15 (50)	9 (30)	0,114**
Broj alergijskih senzibilizacija	3,00 (2,00-4,00)	2,00 (1,00-3,00)	<0,001***
Druge alergijske bolesti, broj (%)	2 (1-3)	0	
Alergijski rinitis	24 (80)	30 (100)	0,014**
Nutritivna alergija	5 (16,67)	0	
Atopijski dermatitis	12 (40)	0	

Rezultati su prikazani kao srednja vrijednost ± standardna devijacija ili kao medijana (interkvartilni interval) ili kao broj (%)

*Student-ov t test; **Pearson-ov χ^2 test, *** Mann Whitney-ev test; a

Tabela 2. Distribucija pacijenata prema uzrastu u vrijeme pojave prvih simptoma, u vrijeme postavljanja dijagnoze i vremenu od početka bolesti do postavljanja dijagnoze

		Grupa		Ukupno	p
		sa astmom	sa rinitisom		
Uzrast kod pojave prvih simptoma	0 - 30 dana	3 (10,00)	0 (0,00)	3 (5,00)	< 0,001
	30 - 365 dana	14 (46,67)	0 (0,00)	14 (23,33)	
	1 - 3 godine	7 (23,33)	1 (3,33)	8(13,33)	
	3 - 5 godina	4 (13,33)	5 (16,67)	9(15,00)	
	> 5 godina	2 (6,67)	24 (80,00)	26 (43,3)	
Uzrast u kom je postavljanja dijagnoza	3 -12 mjeseci	1 (3,33)	0 (0,00)	1 (1,67)	0,004
	1 - 3 godine	6 (20,00)	0 (0,00)	6 (10,00)	
	3 - 6 godina	11 (36,67)	4 (13,33)	15 (25,00)	
	6 - 9 godina	8 (26,67)	18 (60,00)	26 (43,33)	
	> 9 godina	4 (13,33)	8 (26,67)	12 (20,00)	
Vrijeme od početka bolesti do postavljanja dijagnoze	3-12 mjeseci	8 (26,67)	12 (40,00)	20 (33,33)	0,224
	1 - 3 godine	9 (30,00)	12 (40,00)	21 (35,00)	
	3 - 6 godina	9 (30,00)	3 (10,00)	12 (20,00)	
	> 6 godina	4 (13,33)	3 (10,00)	7 (11,67)	

Rezultati su prikazani kao broj (%). Značajnost razlike izračunata Pearson-ovim χ^2 testom.

sti i ta razlika u odnosu na pacijente sa astmom je bila statistički značajna (χ^2 , $p = 0,014$) (Tabela 1).

Uzrast pojave prvih simptoma bolesti i uzrast u kom je postavljena dijagnoza bili su statistički značajno manji u grupi pacijenata sa astmom u odnosu na grupu sa alergijskim rinitisom, dok nije uočena statistički značajna razlika u vremenu od pojave inicijalnih simptoma do postavljanja konačne dijagnoze (Tabela 2).

Povećana koncentracija IgE-a u serumu je jedna od osnovnih odlika alergije. Pacijenti sa astmom su imali statistički više vrijednosti ukupnog IgE (medijana 534 kU/L) u odnosu na pacijente sa alergijskim rinitisom (medijana 126 kU/L) ($p < 0,001$) (Tabela 3).

S obzirom na to da alergijske bolesti u svojoj osnovi imaju alergenom pokrenutu inflamaciju, određivali smo vrijednosti hcCRP kao biomarkera hronične inflamacije. Medijana hsCRP kod pacijenata sa astmom je iznosila 0,43 mg/l, dok je kod pacijenata sa alergijskim rinitisom iznosila 0,21 mg/l i ta razlika je bila statistički značajna ($p = 0,002$) (Tabela 3). Povišenu vrijednost hsCRP prvog dana je imalo 26,67% pacijenta sa astmom A, dok su svi pacijenti sa alergijskim rinitisom imali hsCRP prvog dana u referentnim vrijednostima i ta razlika je bila statistički značajna ($p = 0,002$) (Tabela 4). I pored primijenjene terapije 4 (13,33%) pacijenta sa astmom su održavala vrijednosti hsCRP iznad referentnih vrijednosti

Tabela 3. Vrijednosti imunoglobulina E, i visokosenzitivnog CRP kod pacijenata sa astmom i alergijskim rinitisom

Parametar	Grupa		p*
	sa astmom	sa rinitisom	
IgE, kU/L	534 (213-805)	126 (80,20-180,50)	< 0,001
hsCRP 1. dan, mg/l	0,43 (0,31-2,82)	0,21 (0,13-0,39)	0,002
hsCRP 3. dan, mg/l	0,35 (0,20-0,53)	0,17 (0,15-0,38)	0,242

Podaci su prikazani kao medijana (interkvartilni interval)

*Mann Whitney test

Tabela 4. Distribucija pacijenata prema referentnim vrijednostima hsCRP i IgE

Parametar		Grupa		p*
		sa astmom	sa rinitisom	
IgE	RV	25 (83,33)	28 (93,33)	0,04
	Snizhen	0 (0,00)	0 (0,00)	
	Povisen	5 (16,67)	2 (6,67)	
hsCRP 1. dan	RV	22 (73,33)	30 (100,00)	0,002
	Snizhen	0 (0)	0 (0)	
	Povisen	8 (26,67)	0 (0,00)	
hsCRP 3. dan	RV	26 (86,67)	30 (100,00)	0,038
	Snizhen	0 (0)	0 (0)	
	Povisen	4 (13,33)	0 (0)	

Prikazan je broj (%) pacijenata. RV = referentne vrijednosti
*Pearson χ^2 test

za uzrast, što je predstavljalo statistički značajnu razliku u odnosu na pacijente sa alergijskim rinitisom ($p = 0,038$) (Tabela 4).

Nakon trodnevne terapije kod pacijenata sa astmom, medijana hsCRP trećeg dana je iznosila 0,35 mg/l (IQR: 0,20 mg/l-0,53 mg/l) i statistički je bila manja u odnosu na vrijednosti hsCRP u ovoj grupi pacijenata prvog dana (mediana 0,43 mg/l; IQR: 0,20-0,53; $p < 0,001$). Utvrđeno je da su vrijednosti hsCRP kod pacijenata sa astmom prvog i trećeg dana u jakoj statistički značajnoj pozitivnoj korelaciji ($r = 0,600$; $p < 0,001$).

Vrijednosti hsCRPa su bile povišene kod 7 (46,67%) pacijenata sa astmom i pozitivnom porodičnom anamnezom, nasuprot 1 (6,67%) pacijenta sa astmom i negativnom porodičnom anamnezom, što je predstavljalo statistički značajnu

razliku ($p = 0,013$). Broj alergijskih senzibilizacija kod pacijenta sa astmom i povišenim vrijednostima hsCRP se nije statistički značajno razlikovao u odnosu na pacijente sa vrijednostim hsCRP u referentnom opsegu ($3,50 \text{ mg/l} \pm 1,77 \text{ mg/l}$ nasuprot $3,18 \text{ mg/l} \pm 1,33 \text{ mg/l}$; $p = 0,293$), niti je utvrđeno postojanje korelacije između ovih parametara ($r = 0,198$, $p = 0,293$). Pacijenti sa astmom i povišenim vrijednostima hsCRP su imali veći broj pridruženih alergijskih bolesti (medijana 2; IQR:1-3) u odnosu na pacijente sa vrijednostima hsCRP u referentnom opsegu (medijana 1; IQR:1-2 ; $p = 0,028$). Ujedno je utvrđena i statistički značajna slaba pozitivna korelacija između broja alergijskih bolesti i vrijednosti hsCRP ($r = 0,367$, $p = 0,046$).

Pacijenti sa astmom su imali statistički niže vrijednosti plućnih funkcija (FVC i FEV1) i češće pozitivan bronhodilatatorni test u odnosu na pacijente sa alergijskim rinitisom (Tabela 5). Prosječna vrijednost FVC(%) kod pacijenata sa astmom i povišenim vrijednostima hsCRP je iznosila $66,94 \pm 6,60$ (95% CI: 62,36-71,51) i statistički značajno je manja nego kod pacijenata sa referentnim vrijednostima hsCRP ($80,01 \pm 10,92$; 95% CI: 75,4-84,5; $p = 0,004$). FVC je u statistički značajno jakoj negativnoj korelaciji sa hsCRP ($r = -0,574$, $p < 0,001$). Prosječna vrijednost FEV1(%) kod pacijenata sa astmom i povišenim vrijednostima hsCRP $72,03 \pm 9,45$ (95% CI: 65,48-78,57) je takođe statistički značajno manja nego kod pacijenata sa referentnim vrijednostima hsCRP ($86,64 \pm 12,88$; 95% CI:81,26-92,02; $p = 0,007$), a utvrđena je i statistički značajna negativna korelacija vrijednosti FEV1 sa vrijednostima hsCRP ($r = -0,446$, $p = 0,013$).

Tabela 5. Plućna funkcija kod pacijenata sa astmom i alergijskim rinitisom

Parametar	Grupa		p*
	sa astmom	sa rinitisom	
FVC (%)	$76,50 \pm 11,50$	$90,10 \pm 9,00$	$< 0,001$
FEV1(%)	$82,70 \pm 13,60$	$103,10 \pm 12,60$	$< 0,001$
Bronhodilatatorni test			
pozitivan, n(%)	21 (70)	0 (0,00)	$< 0,001$
negativan, n(%)	9 (30)	30(100)	

Podaci su prikazani kao srednja vrijednost \pm standardna devijacija ili kao broj (%)

*Student t test

Diskusija

Naše prospektivno ispitivanje provedeno je kod 60 pacijenata, 30 pacijenata sa astmom i 30 sa alergijskim rinitisom. U obje ispitivane grupe većinu su činili dječaci 56,67% u odnosu na djevojčice 43,33%. Prosječna starost pacijenata sa astmom je iznosila 127,77 mjeseci, a pacijenata sa alergijskim rinitisom 121,47 mjeseci. Brojna istraživanja o incidenciji i prevalenciji atopijskih bolesti u djetinjstvu, pokazala su da je prevalencija viša kod dječaka nego kod djevojčica u prvoj deceniji

života, a da se odrastanjem te razlike gube. Tokom puberteta i u kasnijem životnom dobu, astma se češće javlja kod osoba ženskog pola [13, 14]. Naši podaci koreliraju sa rezultatima iz navedene literature.

U odnosu na uzrast pacijenata u vrijeme postavljanja dijagnoze bolesti, uočeno je da su pacijenti sa astmom sa većom učestalošću bili uzrasta od 3 do 6 godina (36,7%), i da je prosječno vrijeme koje je proteklo od javljanja inicijalnih simptoma do postavljanja dijagnoze bolesti iznosilo preko tri godine (više od 30%). Kod pacijenata sa rinitisom, dijagnoza se sa većom učestalošću postavljala u uzrastu od 6 do 9 godina (60%), a vrijeme proteklo od pojave simptoma do momenta postavljanja dijagnoze je iznosilo od 3 mjeseca do 3 godine. Suprotno našim rezultatima, u multicentričnim studijama se navodi da je najčešći uzrast pri postavljanju dijagnoze astme i alergijskog rinitisa u školskoj dobi i adolescenciji [15-19]. Ove razlike možemo objasniti činjenicom da je većina tih istraživanja provedena na značajno većoj grupi pacijenta, s jedne strane, a sa druge strane većina naših pacijenta je imala pored astme i pridružene druge atopijske bolesti (atopijski dermatitis, nutritivna alergija), čime nam je bila olakšana dijagnoza astme [15]. Razlog kasnijem postavljanju dijagnoze pripisuje se i velikim varijacijama u kliničkoj ekspresiji bolesti, imunogenim karakteristikama pacijenata zbog čega određeni broj ljekara ponekad simptome bolesti ne povezuju sa astmom, nego ih tumače kao opstruktivni bronhitis. S druge strane, veliki broj roditelja ima strah od nepotrebnog i pogrešnog "obilježavanja" djece sa dijagnozom hronične bolesti [20].

Mnoge studije procjenjuju da je genetski faktor čak u 75% slučajeva odgovoran za ispoljavanje atopijske bolesti. Ukoliko je jedan od roditelja atopičar, vjerovatnoća da će se kod djeteta javiti bolest je oko 40%, a ako su oba roditelja atopičari čak 70-80% [21-23]. Koncentracija IgE u serumu je veća kod pacijenata koji imaju pridružene atopijske bolesti i u pozitivnoj je korelaciji sa izloženosti broju alergena. U našem istraživanju, pacijenti sa astmom su imali višestruko povećanu koncentraciju ukupnog IgE u serumu u odnosu na pacijente sa alergijskim rinitisom.

U nedavno provedenim studijama u kojima

je vršena procjena uloge hsCRP kao markera sistemske inflamacije, autori smatraju da bi hsCRP mogao izazvati aktivaciju makrofaga (kroz interakciju sa Fc receptorima za antitijela). Pokazano je da hsCRP djeluje direktno na monocite i neutrofile kroz prepoznavanje CRP-R receptora na njihovoj površini, aktivira sistem komplementa, preko povećane aktivacije C3 komponente komplementa za koji se zna da učestvuje u alergijskoj inflamaciji. Iz navednog bismo mogli zaključiti da već prisutna alergijska inflamacija u disajnim putevima kod oboljelih od astme, u akutnom napadu, pokreće složenu interakciju upalnih ćelija, medijatora i citokina, koji indukuju sintezu hsCRP. Stoga bi hsCRP mogao biti surogat marker inflamacije disajnih puteva [24]. Naše istraživanje je pokazalo da je prosječna koncentracija hsCRP kod djece oboljele od astme bila statistički značajno veća nego u grupi sa rinitisom. Galez i saradnici [25] su, takođe, utvrdili da su pacijenti sa astmom imali statistički znatno više vrijednosti hsCRP u odnosu na pacijente sa alergijskim rinitisom, čije su se vrijednosti održavale u referentnom intervalu za dob, što je u skladu sa našim rezultatima. Kod pacijenata s astmom nakon tri dana terapije koncentracija hsCRP se značajno smanjila u odnosu na vrijednosti prije liječenja, ali su te vrijednosti još uvijek bile iznad referentnih vrijednosti predviđenim za uzrast. Naime, povišenu vrijednost hsCRP je imalo 26,67% pacijenata iz grupe A, dok su svi pacijenti grupe B imali hsCRP u referentnim vrijednostima predviđenim za uzrast. Ova razlika je statistički značajna ($p = 0,002$). Utvrđene razlike u vrijednostima hsCRP između pacijenata sa astmom i pacijenata sa rinitisom ukazuju na činjenicu da kod pacijenata sa astmom u akutnom napadu, postoji izraženija inflamacija u odnosu na pacijente sa rinitisom, te da kod pojedinih pacijenata sa astmom inflamacija perzistira uprkos provedenoj terapiji. Perzistiranje povišenih vrijednosti hsCRP-a se dovodi u vezu sa povećanim brojem pridruženih alergijskih bolesti i nižim vrijednostima plućnih funkcija, što smo i pokazali u našem ispitivanju. Smatramo da se i stepen težine astme takođe može reperkutovati na vrijednosti hsCRP. Naime, u provedenom ispitivanju je 40% pacijenata sa teškom perzistentnom astmom održavalo povišene vrijednosti hsCRP i nakon tri dana terapije,

i zahtijevali su korekciju terapije održavanja po otpustu iz bolnice (podaci nisu prikazani).

Studija Deraza i saradnika [26] ukazuje da su plućne funkcije (FEV1) i stepen težine astme u direktnoj korelaciji sa povišenim vrijednostima hsCRP u serumu. Takođe, značajnu korelaciju između povišene vrijednosti u serumu hsCRP i respiratornih simptoma kod pacijenata sa astmom su našli i Olafsdottir i saradnici [27]. U svom istraživanju Takemur i saradnici [28] su opisali obrnutu korelaciju vrijednosti hsCRP i plućnih funkcija pacijenata koji nisu bili na terapiji inhalatornim kortikosteroidima. Pomenuti autori su pokazali da su pacijenti bez terapije inhalatornim kortikosteroidima ($1,33 \pm 1,48$ mg/L) imali veću koncentraciju hsCRP u odnosu na zdrave pacijente ($0,21 \pm 0,30$ mg/L) i pacijente koji su bili na inhalatornoj kortikosteroidnoj terapiji ($0,90 \pm 1,00$ mg/L) [28].

Rezultati studija Alvareza i Palosa [29] ukazuju da je inflamacija samo dio patofiziološkog mehanizma u nastanku bronhijalne hiperreaktivnosti, koja predstavlja rizičan faktor za nastajanje astme, ali i loš prognostički faktor kod bolesnika kod kojih je već prisutna. Našim ispitivanjem je utvrđeno da pacijenti sa astmom imaju statistički značajno veću učestalost pozitivnog bronho-

dilatatornog testa, dok su pacijenti sa alergijskim rinitisom imali uredne plućne funkcije.

Pacijenti sa višim stepenom atopijskog statusa (pridružene atopijske bolesti, pozitivna porodična anamneza, veći broj alergijskih senzibilizacija, povišena vrijednost ukupnog IgE, pozitivan bronhodilatatorni test) su predisponirani za teži stepen atopije praćene višim vrijednostima hsCRP, što smo i dokazali kod pacijenata sa astmom.

Zaključak

Prikazani rezultati pokazuju da su vrijednosti hsCRP statistički značajno više kod pacijenata sa astmom u akutnom napadu nego kod pacijenata s alergijskim rinitisom pa bi se hsCRP mogao koristiti kao biomarker akutne alergijske inflamacije kod djece sa astmom. Praćenjem vrijednosti hsCRP tokom terapije akutnog napada bi se utvrdio stepen smanjenja inflamacije, a time i efikasnost primijenjene terapije. Rezultati potvrđuju postojanje sistemske inflamacije u astmi kao bolesti koja prema svojoj definiciji podrazumijeva hroničnu inflamaciju disajnih puteva.

Autori izjavljuju da nemaju sukob interesa.
The authors declare no conflicts of interest.

Literatura

- Pearce N, Douwes J, Basley R. The rise and rise of asthma: a new paradigm for the new millennium? *J Epidemiol Biostat* 2000;5:5-16.
- Kheradmand F, Rishi K, Corry DB. Environmental contributions to the allergic asthma epidemic. *Environ Health Perspect* 2002;110(4):553-6.
- Hibbert M, Lannigan A, Raven J. Gender differences in lung growth. *Pediatr Pulmonol* 1995;19:129-34.
- Cookson W. A new gene for asthma. Would you ADAM and Eve it? *Trends in Genet* 2003;19(4):169-72.
- Postma DS, Bleeker ER, Amelung PJ, Holroyd KJ, Xu J, Panhuysen CI, et al. Genetic susceptibility to asthma-bronchial hyperresponsiveness inherited with a major gene for atopy. *N Eng J Med* 1995;333:894-900.
- Laprise C, Boulet LP. Asymptomatic airway hyperresponsiveness: a three-year follow-up. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:403-9.
- deOnis M. WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age. *Acta Paediatr* 2006;95:76-85.
- de Marco R, Locatelli F, Sunyer J, Burney P. Differences in incidence of reported asthma related to age in men and women. A retrospective analysis of the data of the European Respiratory Health Survey. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:68-74.
- World Medical Association Declaration of Helsinki-Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. Available from: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/> Accessed March 12, 2018
- Expert Panel Report: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. Full Report 2007. HHS Publication No 07-4051. Bethesda, MD: U.S. Department of Health and Human Services; National Institutes of Health; National Heart, Lung, and Blood Institute; National Asthma Education and Prevention Program, August 2007.
- Schlebusch H, Liappis N, Kalina E, Klein G. High sensitive CRP and creatinine reference intervals from infancy to childhood. *Lab Med* 2002;26:341-6.

12. Dodig S, Richter D, Benko B, Živčić J, Raos, Nogalo B, et al. Cut-off Values of Total Serum IgE Between Nonatopic and Atopic Children in North-West Croatia. *Clin Chem Lab Med* 2006;44:639-47.
13. Gissler M, Jarvelin MR, Louhiala P, Hemminki E. Boys have more health problems in childhood than girls: follow-up of the 1987 Finnish birth cohort. *Acta Paediatr* 1999;88:310-4.
14. Smith JM, Harding LK, Cumming G. The changing prevalence of asthma in school children. *Clin Allergy* 1971;1:57-61.
15. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISSAC). *Eur Respir J* 1998;12:315-35.
16. Eldeirawi K, Persky VW. History of ear infections and prevalence of asthma in a national sample of children aged 2 to 11 years: the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988 to 1994. *Chest* 2004;125:1685-92.
17. Shohat T, Golan G, Tamir R, Green M.S, Livne I, Davidson Y, et al. Prevalence of asthma in 13-14 yr-old schoolchildren across Israel. *Eur Respir J* 2000;15:725-918.
18. Behbehani NA, Abal A, Syabbalo NC, Abd-Azeem A, Shareef E, Al-Momen J. Prevalence of asthma, allergic rhinitis, and eczema in 13-14-year-old children in Kuwait: an ISAAC study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;85:58-63.
19. Ait-Khaled N, Pearce N, Anderson HR, Ellwood P, Montefort S, Shah J;ISAAC Phase Three Study Group. Global map of the prevalence of symptoms of rhinoconjunctivitis in children: The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three. *Allergy* 2009;64(1):123-48.
20. Helmes PJ. Issues and unmet needs in pediatric asthma. *Pediatr Pulmonol* 2000;30:159-65.
21. Hakonarson H. Current concept on the genetics of asthma. *Curr Opin Pediatr* 2001;13:267-77.
22. Strange RC, Alldersea J, Hoban RP. Genetic polymorphism and clinical outcome: identification of individuals at risk of a poor clinical outcome. *Allergy* 2000;55(61):10-4.
23. Aberg N, Egstrom I. Natural history of allergic diseases in children. *Acta Paediatr Scand* 1990;79(2):206-11.
24. Razi E, Ehteram H, Akbari H, Chavoshi V, Razi A. Evaluation of High-Sensitivity C-Reactive Protein in Acute Asthma. *Tanaffos* 2012;11(1):32-7.
25. Galez D, Dodig S, Raos M, Nogalo B. C-reactive protein in children with asthma and allergic rhinitis. *Biochemia Medica* 2006;16(2):163-9.
26. Deraz TE, Kamel TB, El-Kerdany TA, El-Ghazoly HM. High-sensitivity C reactive protein as a biomarker for grading of childhood asthma in relation to clinical classification, induced sputum cellularity, and spirometry. *Pediatr Pulmonol* 2012;47(3):220-5.
27. Olafsdottir IS, Gislason T, Thjodleifsson B, Olafsson I, Gislason D, Jögi R, et al. C reactive protein levels are increased in non-allergic but not allergic asthma: a multicentre epidemiological study. *Thorax* 2005;60(6):451-4.
28. Takemura M, Matsumoto H, Niimi A, Ueda T, Matsuoka H, Yamaguchi M, et al. High sensitivity C-reactive protein in asthma. *Eur Respir J* 2006;27:908-12.
29. Alvarez MJ, Olaguibel JM, Garcia BE, Rodríguez A, Tabar AI, Urbiola E. Airway inflammation in asthma and perennial allergic rhinitis. Relationship with nonspecific bronchial responsiveness and maximal airway narrowing. *Allergy* 2000;55:355-32.

High-sensitivity C-reactive protein as biomarker of inflammation in children with asthma and allergic rhinitis

Dragana Malčić-Zanić, Olivera Ljuboja, Gordana Bukara-Radujković, Snežana Petrović-Tepić

University Clinical Center of the Republic of Srpska, Children's Hospital, Banja Luka,
The Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

Introduction. Recent researches have shown that a high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) can be the marker of chronic inflammation. The aim of the study is to investigate whether the serum hs-CRP concentration can be used as biomarker of inflammation in children with acute asthma attack and allergic rhinitis, as well as whether the monitoring of hs-CRP concentration can be an indicator of therapy success in children suffering from asthma.

Methods. The study included 60 patients (30 of them with asthma and 30 with allergic rhinitis), both sexes, aged 7 to 14 years. Apart from being questioned about personal and family history, all patients underwent lung function and serum hs-CRP tests. The concentration of hs-CRP was measured by the latex particle immunoturbidimetric assay. In the group of children with asthma, measuring was performed before and three days after the therapy.

Results. Patients with asthma had statistically significant higher levels of allergic sensitization, other associated allergic diseases, higher serum IgE concentrations, and lower levels of lung functions compared with those with allergic rhinitis. The values of hs-CRP (0.43 mg/l) were significantly higher in asthma patients than in those with allergic rhinitis (0.21 mg/l) ($p=0.002$). 26.67% of patients with asthma had the hs-CRP values above the reference range, while all patients with allergic rhinitis had hs-CRP in the reference range. After a three-day therapy, the hs-CRP values were still maintained above the reference interval in four patients with asthma (13.33%)

Conclusion. The research has showed that hs-CRP can be used as a biomarker of acute allergic inflammation in children with asthma and thus be a therapeutic response indicator.

Keywords: children, asthma, allergic rhinitis, hs-CRP