

Општи подаци и протокол истраживања

Назив:

Утицај *Respiratorornog sincicijalnog virusa* и *Adenovirusa* на појаву атопије код деце узраста до 2 године.

Сажетак

Атопија је подгрупа алергијских хиперсензитивности која се дефинише као генетска предиспозиција за продукцију *IgE* имуноглобулина у одговору на излагање алергену. Концепт "алергијског марша" описује генезу астме од одојачког периода када настаје атопијски дерматитис/екцем, алергија на храну и визинг, док се касније алергија проширује и на инхалаторне алергене, те се развија астма. Повезаношћу између настанка атопије и учесталости инфекција у најранијем узрасту бави се "хипотеза хигијене", која објашњава повећање инциденције атопијских болести животом у добрим хигијенским условима, без инфекција. Вируси су најчешћи узрочници инфекција доњег респираторног тракта код деце до две године старости. Различите групе вируса могу имати различите ефекте на ризик за настанак атопије. У 50-90% инфекција, узрочник је респираторни синцицијални вирус (RSV), мада су у знатно мањем проценту значајни и неки други вируси попут *Rhinovirusa*, *Coronavirusa*, *Adenovirusa*, вируса *Influenzae*. Многе студије су показале да одојчад са поновљеним RSV бронхиолитисом често развија рекурентни визинг и астму током детињства, као и то, да се инфекције аденовирусом знатно чешће јављају код асматичне деце чији механизам настанка још увек није познат.

У нашој земљи не постоје епидемиолошке студије о учесталости инфекција *Respiratorornim sincicijanim virusom* и *Adenovirusom* код деце узраста до 2 године. Врло се мало зна о патогенези ових инфекција, као и развоју последичног протективног имунитета. Обзиром на убиквитарност ових вируса неопходна су даља истраживања њиховог значаја на развој атопије у раном детињству.

Циљ истраживања

Циљ овог рада је да се истражи утицај *Respiratornog sincicijalnog virusa* и *Adenovirusa* на појаву атопије код деце узраста до 2 године.

Актуелност истраживања

Атопија је подгрупа алергијских хиперсензитивности која се дефинише као генетска предиспозиција за продукцију *IgE* имуноглобулина у одговору на излагање алергену, док појава специфичних *IgE* антитела лежи у основи развијања клиничког поремећаја (1). Концепт "алергијског марша" описује генезу астме од одојачког периода када настаје атопијски дерматитис/екцем, алергија на храну и визинг, док се касније алергија проширује и на инхалаторне алергене, те се развија астма (2).

Атопијске болести као што су атопијски дерматитис, алергијски ринитис и астма током последњих деценија имају повећану преваленцу, која се у дечијем узрасту креће од 25 до 35% (3). Више од половине свих случајева астме почиње пре 3. године живота, а 80% пре 6. године (1). Степен повећања атопијских обољења не може се објаснити само променама у геному (4).

Повезаношћу између настанка атопије и учесталости инфекција у најранијем узрасту бави се "хипотеза хигијене", која објашњава повећање инциденције атопијских болести, животом у добрим хигијенским условима, без инфекција (5). Иницијално имунолошко објашњење је недостатак микробиолошких антигена који изазвају усмеравање из *Th2* цитокинског профила ка *Th1* типу, што за последицу има доминацију *Th2* ћелијског одговора (5). Иако су социо-епидемиолошки индикатори броја инфекција указивали на обрнуту повезаност са атопијом, имунопатогенетске студије о повезаности између вирусних и бактеријских инфекција и алергија биле су мање конзистентне (6). Различите групе вируса могу имати различите ефекте на настанак атопије (7).

Вируси су најчешћи узрочници инфекција доњег респираторног тракта код деце до две године старости (8). У 50-90% инфекција, узрочник је респираторни синцицијални вирус (RSV), мада су у знатно мањем проценту значајни и неки други вируси попут *Rhinovirusa*, *Coronavirusa*, *Adenovirusa*, вируса *Influenzae* (7). Примарне инфекције се најчешће јављају током прве и друге године живота, где је у првом случају 50% деце, а у другом 90% деце, забележена инфекција овим вирусом (9). Сезонски карактер је главно

обележје ове епидемије, са чешћим појављивањем средином зимског периода у областима са умереном климом, док је у крајевима са топлијом климом, чешћа у кишним периодима године (7, 9).

У многим студијама је документовано да одојчад са RSV бронхиолитисом често развија рекурентни визинг и астму током детињства, чији механизам настанка још увек није познат. Према подацима Светске здравствене организације (WHO), астму има преко 150 милиона људи широм света, док је знатно повећан тренд оболевања и у дечијем узрасту, тако да се у неким земљама тај проценат креће до 40% (10). Подаци истраживања која су рађена у Србији у оквиру међународне епидемиолошке студије ISAAC (faza3) у току 2002 године, показали су да 6.59% деце предшколског узраста има астму. У доба одојчета, ово стање је најчешће праћено појавом визинга у току вирусних респираторних инфекција и излагања алергенима (11).

Предмет устраживања многих студија у свету, вођена су дилемом да ли RSV доводи до појаве астме, или су инфекцији овим вирусом подложнија деца код које постоји предиспозиција за бронхијалну опструктивну болест? Такође, да ли постоји разлика у стопи појављивања астме у каснијем животном добу, у зависности од тога да ли је дете прележало један или више RSV бронхиолитиса током детињства (12, 13)?

За разлику од других вируса, *Adenovirus* је први пут описан 1950. године и узрочник је коњуكتивитиса, болести горњих дисајних путева, пнеумоније, гастроентеритиса као и бронхиолитиса деце до прве године живота. Према подацима Центра за контролу и превенцију болести Сједињених Америчких Држава (CDC USA), здрава деца и одрасли су у свом окружењу константно изложени антигенима *Аденовируса*, што за последицу има појаву серумских антитела веома рано у животу (16). Смртни случајеви су ретки и спорадични код одојчади која нису имунодефицијентна. До сада је познато 51 серотипова. Контрола аденовирусних епидемија може бити велики изазов, обзиром да се шири капљичним путем и дигестивним трактом и да дуго може опстати у природном окружењу (16). Према подацима проспективне студије из Мексика којом су обухваћени ванболнички пацијенти са астмом и визингом узраста од 2 до 17 година, утврђено је, да се аденовирус знатно чешће јавља код асмастичне деце, за разлику од RSV који се чешће јавља код пацијената са визингом (17).

Због свега наведеног актуелна је препорука да се прати повезаност сензибилизације и вирусних инфекција током прве две године живота, а у контексту развоја алергије (14, 15).

У нашој земљи не постоје епидемиолошке студије о учесталости инфекција *Respiratorornim sincicijanim virusom* и *Adenovirusom* код деце узраста до 2 године, а њихова детекција је лимитирана и недоступна. Обзиром на учесталост ових инфекција, као и на њихов утицај на развој имунолошког капацитета, неопходна су даља истраживања значаја ових убиквитарних вируса на развој атопије у раном детињству.

Предмет и опис истраживања:

А. Задаци истраживања:

- 1) Извршити анкетирање родитеља и преглед деце узраста до 2 године у слепој контролисаној студији.
- 2) Утврдити постојање сензибилизације на уобичајене алергене у испитиваним групама деце.
- 3) Спровести серолошко тестирање на *Respiratorni sincicijalni virus* и *Adenovirus* у испитиваној популацији.
- 4) Утврдити значај фактора ризика на појаву сероконверзије на *Respiratorni sincicijalni virus* и *Adenovirus* код деце узраста до 2 године.
- 5) Утврдити значај *Respiratornog sincicijalnog virusa* и *Adenovirusa* на појаву атопије код деце узраста до 2 године.

Б. Методологија.

Пацијенти:

Испитивањем ће у слепој контролисаној студији бити обухваћено 150 деце узраста до 2 године која у току једне године дођу на систематски педијатријски преглед.

Општи протокол:

Деца ће се уз сагласност родитеља укључивати у студију приликом систематског педијатријског прегледа, непосредно пре вакцинације или ревакцинације у тренутку потпуног здравља детета. Након анкетања родитеља и увида у медицинску документацију (педијатријски картон) узимаће се по 2 мл пуне крви. Крв ће се после 60 мин. центрифугирати, а серум складиштити на $-75\text{ }^{\circ}\text{C}$, до тренутка анализирања.

Анкетирање:

Анкетни упитник израђен у свху овог истраживања обухватаће податке о факторима ризика за настанак атопије, као и анамнестичке податке о појави "*allergy like*" симптома. Анкетање родитеља и додатно прикупљање података из педијатријских картона вршиће едуковани педијатар.

Утврђивање сензибилизације:

Концентрације укупних *IgE* и специфичних *IgE* (*Phadiatop infant*) одредићемо *in vitro* *FIA* методом на *Immuposar-100* апарату.

Утврђивање сероконверзије на Respiratorni sincicijalni virus:

Концентрација *sIgA* и *sIgG* на *Respiratorni sincicijalni virus* одређивана је у узорцима серума *ELISA* методом (*Serion ELISA classic*, Institut Virion\Serion GmbH -Würzburg, Germany).

Утврђивање сероконверзије на Adenovirus:

Концентрација *sIgA* и *sIgG* на *Adenovirus* одређивана је у узорцима серума *ELISA* методом (*Serion ELISA classic*, Institut Virion\Serion GmbH -Würzburg, Germany).

Статистичка обрада:

Анализа података и утврђивање повезаности фактора ризика и сероконверзије на *Respiratorni sincicijalni virus* и *Adenovirus* на појаву атопије вршиће се програмским пакетом *SPSS*.

B. Очекивани резултати:

Резултати овог истраживања представљаће прве епидемиолошке податке о учесталости инфекција *Respiratornim sincicijalnim virusom* и *Adenovirusom* код деце узраста до 2 године. Сходно подацима из литературе који се односе на утицај инфекција на појаву атопије, можемо претпоставити да ће *Respiratorni sincicijalni virus* и *Adenovirus* имати утицаја на појаву атопије.

Значај истраживања

Вртоглави пораст оболелих од астме у задњих 20 година уочен је у популацији деце, тако да се у неким земљама проценат оболеле школске деце од астме креће и до 40%. Једном стечена алергијска болест у детињству одржава се и у одраслом животном добу, што има значајног утицаја на радну способност појединца и здравствени систем у опште. Инфекције изазване *Respiratornim sincicijalnim virusom* и *Adenovirusom* су велики проблем јавног здравља са комплексном епидемиологијом, екстензивним резервоарима и вишеструким факторима ризика. Први епидемиолошки подаци о овим инфекцијама у нашој земљи омогућиће утврђивање њиховог правог јавно-здравственог значаја. Одређивање њиховог утицаја на појаву атопије омогућиће израду оптималног превентивног програма за алергијске болести у најранијем узрасту.

Временски оквир

Сходно величини студијског узорка предвиђено је да ова студија траје 6 месеци.

Литература

1. Hamelmann E, Herz U, Holt A et al. New Visions for basic research and primary prevention of pediatric allergy: An iPAK summary and future trends. *Pediatr Allergy Immunol* 2008; 19 (Suppl. 19): 4-16
2. ISSAC Steering Committee: World variations in the prevalence of asthma symptoms : The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) *European respiratory journal* 12: 315-335.

3. Patino CM, Martinez FD. Interactions between Genes and Environment in the Development of Asthma *Allergy* 2001;56:279-86.
4. Baker BS. The role of microorganisms in atopic dermatitis. *Clin Exp Immunol* 2006;144:1–9.
5. von Mutius E. Environmental factors influencing the development and progression of pediatric asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:S525–S532.
6. Linneberg A, Ostergaard C, Tvede M et al. IgG antibodies against microorganisms and atopic disease in Danish adults: the Copenhagen Allergy Study. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111(4):847-53.
7. Kusel M.M.H, de Klerk H, Keadze T, Vohma V. et al. Early-life respiratory viral infections, atopic sensitization, and risk of subsequent development of persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1105-10.
8. Vieira RA, Diniz EM, Vaz FA, Clinical and laboratory study of newborns with lower respiratory tract infection due to respiratory viruses. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2003; 13(5):341-50.
9. Flores P, Bronchiolitis Caused by Respiratory Syncytial Virus in an Area of Portugal: Epidemiology, Clinical Features, and Risk Factors *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004; 23: 39-45.
10. Papadopoulos NG, Johnston SL. The Role of Viruses in the Induction and Progression of Asthma, *Current Allergy and Asthma Reports* 2001; 1:144-152.
11. Živković Z. Učestalost astme, rinitisa i ekcema kod dece u Beogradu i Srbiji. *Deč Pulm* 2002;10: 27-43.
12. Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, Kjellman B. Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis in Infancy Is an Important Risk Factor for Asthma and Allergy at Age 7.. *Am J Respir Crit Care* 2000; *Med Vol 161. pp 1501-1507.*
13. Welliver R. C. RSV and chronic asthma. *Lancet* 1995; Sep 23;346 (8978):789-90.
14. Taussing L M, 2003 Tucson Children's Respiratory Study:1980 to present.

15. Thomsen SF, van der Sluis S, Stensballe LG, Posthuma D, Skytthe A et al. Exploring the Association between Severe Respiratory Syncytial Virus Infection and Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; Vol 179 pp: 1091–1097.
16. CDC. Guidelines for preventing health-care--associated pneumonia, 2003. Recommendations of CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. *MMWR* 2007;56(45):1181-84.
17. Lopez. P.G., Morfin B.M., Navarrete N., Aguirre A. Identification of influenza, parainfluenza, adenovirus and respiratory syncytial virus during rhinopharyngitis in a group of Mexican children with asthma and wheezing. *Rev Alerg Mex* 2009; 56(3): 86-91.