

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ С ГРИБКОВОЙ СЕНСИБИЛИЗАЦИЕЙ

В.Г. ХМЕЛЕВСКАЯ¹
Т.А. МИНЕНКОВА¹
Ю.Л. МИЗЕРНИЦКИЙ²

¹*Курский государственный
медицинский университет*

²*Научно-исследовательский
клинический институт педиатрии
имени Н.И. Пирогова, г. Москва*

e-mail: minenkovata@mail.ru

В статье представлены клинико-иммунологические параллели при бронхиальной астме у детей с различными вариантами грибковой сенсибилизации. Выделено два типа специфического гуморального иммунного ответа на грибковые антигены, обозначенные, как IgE-ассоциированный и IgG-ассоциированный.

Ключевые слова: дети, бронхиальная астма, диагностика сенсибилизации к грибковым аллергенам, IgG- и IgE-ассоциированные типы специфического иммунного ответа.

Проблема бронхиальной астмы и других аллергических заболеваний органов дыхания, ассоциированных с гиперчувствительностью к грибковым аллергенам, ввиду их нарастающей распространенности, нередкой ассоциации с тяжелым течением и недостаточной эффективностью лечения является весьма актуальной для педиатрии [1-7].

Известно, что иммуноглобулины разных классов обуславливают различные типы иммунопатологических реакций, что может реализоваться клиническими особенностями заболевания [8].

Использование в комплексе обследования современных высокочувствительных методов иммунологического анализа в сочетании с новейшими методами функционального исследования позволяет выделить различные клинико-иммунологические варианты бронхиальной астмы у детей с грибковой сенсибилизацией и обосновать дифференцированные подходы к их целенаправленной терапии, что чрезвычайно актуально для пульмонологии детского возраста [9-13].

Цель работы: определить у детей клинико-иммунологические параллели при бронхиальной астме, ассоциированной с различными типами гуморального ответа на грибковые аллергены.

Состав больных и методы исследования. Проведено комплексное клинико-инструментальное и иммунологическое обследование 79 детей в возрасте от 3 до 18 лет, больных бронхиальной астмой различной степени тяжести на базе Научно-исследовательского клинического института педиатрии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. Функциональная оценка дыхания проводилась методами спирометрии (MasterLab, Jager) и хемилюминесцентного анализа уровня оксида азота (NO) в выдыхаемом воздухе (NOA 280i, Sievers, USA). Рентгенологические изменения в лёгких оценивали с помощью компьютерной томографии. Иммунологическое обследование включало определение общего IgE (ИФА) и количественное определение специфических IgE- и IgG-антител к антигенам грибов *A.fumigatus*, *A.alternata*, *Cl.herbarum*, *C.albicans*, *P.notatum* (высокочувствительным автоматизированным методом ImmunoCap).

Специфические IgG-антитела к тем или иным видам грибов были выявлены у всех обследованных детей с бронхиальной астмой. Специфические IgE-антитела выявлены лишь у части из них, составивших 1 группу детей, обозначенную как больные с «IgE-ассоциированным» вариантом иммунного ответа (34 чел). Больные, у которых специфические IgE-антитела выявить не удалось, составили 2 группу, обозначенную соответственно, как больные с «IgG-ассоциированным» вариантом иммунного ответа (45 чел).

Статистическая обработка полученных данных выполнялась на персональном компьютере с использованием пакета прикладных программ Microsoft Excel (2007), «Биостат», Statistica 6.1 (StatSoft, Inc., США) с использованием параметрических и непараметрических критериев. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. Распределение детей с различной степенью тяжести бронхиальной астмы в зависимости от типа иммунного ответа было следующим: из 34 больных с IgE-ассоциированным типом сенсибилизации у 2 (у 5,9%) пациентов была легкая бронхиальная астма, у 12 (у 35,3%) – среднетяжелая, у 20 (у 58,8%) – тяжелая; из 45 детей с IgG-ассоциированным – соответственно у 6 (у 13,3%), у 13 (у 28,9%) и у 26 (у 57,8%).

Существенных различий клинической картины у больных с легкой бронхиальной астмой, частоты приступов удушья и средней длительности периодов ремиссии при IgG- и IgE-ассоциированных типах сенсибилизации выявлено не было.



Для больных бронхиальной астмой средней степени тяжести (12 чел) при IgE-ассоциированном типе сенсibilизации были характерны приступы затрудненного дыхания не чаще 1-2 раз в месяц, у 7 – отмечалось учащение приступов в осенне-весенний период до 2-5 ежемесячно, у 4 пациентов приступы удушья отмечались круглогодично. Средняя частота приступов удушья у детей этой группы составила $20,4 \pm 3,7$ раза в год. Продолжительность ремиссии у детей с бронхиальной астмой средней степени тяжести при IgE-ассоциированном типе сенсibilизации соответствовала 1-4 месяцам и в среднем составляла $3,9 \pm 0,4$ месяца.

У 10 пациентов со среднетяжелой формой бронхиальной астмы при IgG-ассоциированном типе сенсibilизации приступы удушья повторялись 1-2 раз в месяц, у 9 больных отмечалось учащение приступов в осенне-весенний период – до 2-5 ежемесячно. Средняя частота приступов удушья у детей этой группы составила $28,5 \pm 2,6$ раз в год. Продолжительность ремиссии у детей с бронхиальной астмой средней степени тяжести при IgG-ассоциированном типе сенсibilизации соответствовала диапазону от 0,5 до 9 месяцев и в среднем составила $3,0 \pm 0,6$ месяцев.

Для 11 больных с тяжелой бронхиальной астмой при IgE-ассоциированном типе сенсibilизации были характерны приступы затрудненного дыхания до 2-3 раз в неделю, у 4 больных отмечалось учащение приступов в осенне-весенний период от 1 до 3 раз в день. Средняя частота приступов у детей с тяжелой бронхиальной астмой при IgE-ассоциированном типе сенсibilизации составила $136,7 \pm 19,5$ раз в год, средняя длительность периодов ремиссии – $1,9 \pm 0,3$ месяца.

Для тяжелой бронхиальной астмы при IgG-ассоциированном типе сенсibilизации было характерно круглогодичное течение заболевания с приступами удушья до 2-3 раз в неделю, а в осенне-весенний период их учащение до 4 в день. Средняя длительность периода ремиссии у детей этой группы соответствовала $1,1 \pm 0,2$ месяца. Частота приступов удушья у детей этой группы составила $169,8 \pm 21,2$ раз в год.

При рентгенологическом обследовании признаки обструктивного синдрома выявлены у 22 из 34 (у 64,7%) больных с IgE-ассоциированным типом грибковой сенсibilизации. У 6 пациентов отмечались изменения интерстициального рисунка (у 17,6%). Среди детей с бронхиальной астмой, у которых были выявлены только специфические IgG-антитела, при проведении рентгенологического обследования признаки обструктивного синдрома отмечались у 28 (у 62,2%) больных. Изменения интерстициального рисунка – у 14 (у 31,1%) и признаки фиброза легких – у 3 (у 6,7%) пациентов при IgG-ассоциированном типе грибковой сенсibilизации наблюдались достоверно чаще, чем при IgE-ассоциированном типе (соответственно, $p < 0,05$ и $p < 0,001$).

Достоверного различия параметров, отражающих функцию внешнего дыхания, выявить не удалось ввиду широкого диапазона показателей в обеих группах, хотя средние показатели всех параметров у детей с IgG-ассоциированным типом имели тенденцию к более низким значениям, чем при IgE-типе.

Определение уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе (рекомендованное GINA, европейскими и американскими стандартами обследования при бронхиальной астме) существенно повышает диагностическую информативность традиционных методов оценки функции внешнего дыхания [14]. Показано, что у детей с наличием специфических IgE-антител к грибковым аллергенам средний уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе был выше ($33,7 \pm 5,5$ ppb), чем в норме ($p < 0,05$) и при IgG-ассоциированном типе грибковой сенсibilизации ($26,7 \pm 5,5$ ppb; $P > 0,05$), при котором последний достоверно от нормы не отличался ($P > 0,05$).

Было показано, что у детей с IgE-ассоциированным типом противогрибкового ответа содержание IgE ($637,9 \pm 86,9$ МЕ/мл) в сыворотке крови было значительно выше, чем при IgG-типе ($251,2 \pm 43,6$ МЕ/мл; $p < 0,01$), что полностью соотносится с повышенным количеством специфических IgE-антител к грибковым аллергенам у больных этой группы, а также доказывает патогенетическую роль атопических реакций, вызванных воздействием именно грибковых аллергенов.

Было выявлено, что число детей с IgG-ассоциированным типом грибковой сенсibilизации, получавших высокие дозы ИГКС (57,8%), было достоверно больше, чем при IgE-типе (29,4 %; $p < 0,05$), что подтверждает большую тяжесть течения болезни.

Таким образом, при сопоставлении клинико-лабораторных показателей у детей с бронхиальной астмой при IgE- и IgG-ассоциированных типах грибковой сенсibilизации выявлен ряд особенностей:

- у большей части больных с грибковой сенсibilизацией (у 45 из 79; у 57%) выявляется IgG-ассоциированный тип иммунного ответа на грибковые аллергены;
- определяется четкая тенденция к увеличению частоты приступов удушья у детей с тяжелой и среднетяжелой бронхиальной астмой при IgG-ассоциированном типе выше;
- изменения рентгенологической картины в виде усиления интерстициального рисунка и признаков фиброза легких достоверно чаще выявляются при IgG-ассоциированном типе грибковой сенсibilизации ($p < 0,05$);
- уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе при IgE-ассоциированном типе грибковой сенсibilизации достоверно повышен, в отличие от IgG-типа;
- у детей с IgE-ассоциированным типом противогрибкового ответа содержание общего IgE в сыворотке крови значительно выше, чем при IgG-типе ($p < 0,01$);



– число детей с IgG-ассоциированным типом грибковой сенсибилизации, нуждающихся в терапии высокими дозами ИГКС, больше, чем при IgE-типе.

Итак, доказано существование двух клинико-иммунологических вариантов бронхиальной астмы у детей с сенсибилизацией к грибковым антигенам, опосредованных синтезом противогрибковых антител IgG- и/или IgE-класса (соответственно, с IgG- или IgE-ассоциированным типом гуморального иммунного ответа). Для больных, страдающих бронхиальной астмой с IgE-ассоциированной грибковой сенсибилизацией, характерен высокий уровень общего и специфических противогрибковых IgE, высокий уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе. Стабилизация состояния этих детей, как правило, достигается на фоне адекватной базисной терапии [15]. Для больных бронхиальной астмой с IgG-ассоциированным типом грибковой сенсибилизации характерно более тяжелое течение заболевания с более частыми приступами, изменениями рентгенологической картины в виде усиления интерстициального рисунка и признаков фиброза легких. Из мокроты у этих больных часто высеваются те или иные виды грибов. Всё это патогенетически обосновывает целесообразность включения в схемы противоаллергической терапии у таких детей противогрибковых препаратов (с учётом чувствительности к ним выделенных видов грибов). Тем самым удастся улучшить результаты лечения и прогноз у наиболее сложной категории больных бронхиальной астмой с грибковой сенсибилизацией.

Литература

1. De, S.G. Ana Seasonal distribution of Alternaria, Aspergillus, Cladosporium and Penicillium species isolated in homes of fungal allergic patients / S.G. De Ana, J.M. Torres-Rodríguez, E.A. Ramírez . et al. // *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2009. – № 16 (6). – P. 357-63.
2. De Valk, H.A. Molecular typing and colonization patterns of Aspergillus fumigatus in patients with cystic fibrosis / H.A. De Valk, C.H. Klaassen, J.B. Yntema. et al. // *J Cyst Fibros*, 2009. – № 8 (2). – P. 110-114.
3. Jaakkola, M.S. Are atopy and specific IgE to mites and molds important for adult asthma? / M.S. Jaakkola, A. Ieromnimon, J. J. Jaakkola // *J Allergy Clin Immunol*, 2010. – № 117 (3). – P. 642-48.
4. Madani, Y. Severe asthma with fungal sensitization: a case report and review of literature / Y. Madani, A Barlow., F. Taher // *J Asthma*, 2010. – № 47 (1). – P. 2-6.
5. Simon-Nobbe, B. The spectrum of fungal allergy / B. Simon-Nobbe, U. Denk, V. Poll et al. // *Int. Arch Allergy Immunol*, 2008. – № 145 (1). – P. 86-58.
6. Denning, D.W. The link between fungi and severe asthma: a summary of the evidence / D.W. Denning, B.R. O'Driscoll, C.M. Hogaboam et al. // *Eur Respir J.*, 2006. – № 27 (3). – P. 615-26.
7. Goldman, D.L. Potential contribution of fungal infection and colonization to the development of allergy / D.L. Goldman, G.B. Huffnagle // *Med Mycol*, 2009. – № 47 (5). – P. 445-56.
8. Hedayati, M.T. Specific IgE against Alternaria alternata in atopic dermatitis and asthma patients / M.T. Hedayati, A. Arabzadehmoghadam, Z. Hajheydari // *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2009. – № 13 (3). – P. 187-91.
9. Vanhee, L.M. Rapid detection and quantification of Aspergillus fumigatus in environmental air samples using solid-phase cytometry / L.M. Vanhee, H.J. Nelis, T. Coenye // *Environ Sci Technol*, 2009. – № 43 (9). – P. 3233-39.
10. Porter, P. Link between allergic asthma and airway mucosal infection suggested by proteinase-secreting household fungi / P. Porter, S.C. Susarla, S. Polikepahad et al. // *Mucosal Immunol*, 2009. – № 2 (6). – P. 504-517.
11. Liang, K. Comparison of the skin test and Immuno Cap system in the evaluation of mold allergy / Liang K., Su M., Jiang R. // *J Chin Med Assoc*, 2006. – № 69 (1). – P. 6-13.
12. O'Driscoll, B.R. Comparison of skin prick tests with specific serum immunoglobulin E in the diagnosis of fungal sensitization in patients with severe asthma / B.R. O'Driscoll, G. Powell, F. Chew . et al. // *Clin Exp Allergy*, 2009. – № 39 (11). – P. 1677-83.
13. Van Hoeyveld, E. Quantification of IgG antibodies to Aspergillus fumigatus and pigeon antigens by ImmunoCAP technology: an alternative to the precipitation technique? / E. Van Hoeyveld, L. Dupont, X. Bossuyt // *Clin Chem*, 2006. – № 52 (9). – P. 1785-93.
14. Цыпленкова, С.Э. Клиническое значение определения оксида азота в выдыхаемом воздухе при заболеваниях легких у детей / С.Э. Цыпленкова, Ю.Л. Мизерницкий // *Рос. вестн. перинатол. и педиатрии*, 2005. – № 50 (6). – С. 16-21.
15. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактики». М., 2008. – 108 с.

SPECIAL FEATURES OF THE BRONCHIAL ASTHMA WITH FUNGAL HYPERSENSITIVITY IN CHILDREN

I.G. KHMELEVSKAYA¹

T.A. MINENKOVA¹

Y.I. MIZERNITSKIY²

¹Kursk State Medical University

²Research clinical Institute of Pediatrics by N.I. Pirogov

e-mail: minenkovata@mail.ru

Parallel at a bronchial asthma at children with various variants of the fungal hypersensitivity. It is allocated two types of the specific humoral immune answer to fungal antigens: designated, as IgE-connected and IgG-connected.

Key words: children, a bronchial asthma, diagnostics to fungal hypersensitivity, IgG- and IgE – connected types of the specific immune answer.