

УДК 616.248-853.2

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С РАЗЛИЧНЫМИ ТИПАМИ ГУМОРАЛЬНОГО ОТВЕТА, У ДЕТЕЙ С ГРИБКОВОЙ СЕНСИБИЛИЗАЦИЕЙ

Миненкова Т.А., Хмелевская И.Г., Жизневская И.И., Разинькова Н.С.

ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Курск,
e-mail: minenkovata@mail.ru

В статье представлены клинико-иммунологические варианты, ассоциированные преимущественно с IgE- и/или IgG-типами гуморального иммунного ответа на причинно-значимые грибковые аллергены. Установлены клинико-функциональные и иммунологические критерии различных вариантов бронхиальной астмы у детей с грибковой сенсibilизацией к антигенам *Alternaria* spp., *Aspergillus* spp., *Candida* spp., *Cladosporium* spp., *Penicillium* spp. Выделено два типа специфического гуморального иммунного ответа на грибковые антигены: обозначенные, как IgE-ассоциированный и IgG-ассоциированный. Показано, что клиника заболевания и специфические иммунные реакции могут зависеть от вида гриба. Детям с бронхиальной астмой рекомендовано проведение аллергологического обследования с обязательным определением уровней в сыворотке крови: общих уровней IgE и IgG и специфических IgE и IgG-антител к конкретным видам грибов.

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

CLINICAL AND IMMUNOLOGIC VARIATIONS OF BRONCHIAL ASTHMA, ASSOCIATED WITH VARIOUS TYPES OF THE FUNGAL HYPERSENSITIVITY IN CHILDREN

Minenkova T.A., Khmelevskaya I.G., Zhiznevskaya I.I., Razyinkova N.S.

Kursk state Medical University, Kursk, e-mail: minenkovata@mail.ru

The article presents clinical and immunologic variations, predominantly associated with IgE- and/or IgG – antibody types of humoral immune response to significant fungal allergens. Clinically functional and immunological criteria were found for different types of children's bronchial asthma with fungal sensitization to antigens *Alternaria* spp., *Aspergillus* spp., *Candida* spp., *Cladosporium* spp., *Penicillium* spp. There are two types of specific humoral immune response to fungal antigens marked as IgE-associated and IgG-associated. It was proved that clinical disease and specific immune response might depend on the type of fungus. Children with asthma are recommended to make laboratory assessment of the IgE and IgG-antibodies level in and to determine level of specific IgE and IgG-antibodies to specific types of fungus.

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

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 [1–3].

Известно, что иммуноглобулины разных классов обуславливают различные типы иммунопатологических реакций, что может реализоваться клиническими особенностями заболевания [4].

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 сенсibilизацией и обосновать дифференцированные

подходы к их целенаправленной терапии, что чрезвычайно актуально для пульмонологии детского возраста [5–7].

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

Материалы 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 определе-

ние общего IgE (ИФА) и количественное определение специфических IgE- и IgG-антител к антигенам грибов *A.fumigatus*, *A.alternata*, *Cl.herbarum*, *C.albicans*, *P.notatum* (высококочувствительным автоматизированным методом ImmunoCap).

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

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-ю группу детей, обозначенную как больные с «IgE-ассоциированным» вариантом иммунного ответа (34 чел.). Больные, у которых специфические IgE-антитела выявить не удалось, составили 2-ю группу, обозначенную соответственно как больные с «IgG-ассоциированным» вариантом иммунного ответа (45 чел.).

Средние концентрации противогрибковых IgE-антител к антигенам различных видов грибов представлены в табл. 1.

Наибольшая концентрация противогрибковых IgE-антител отмечена при сенсibilизации аллергенами *Alternaria alternata* и *Cladosporium herbarum*, наименьшая – аллергенами *Candida albicans* и *Penicillium notatum*. Уровень IgE-антител к *Alternaria alternata* был достоверно выше, чем к антигенам *Candida albicans* ($p < 0,05$) и *Penicillium notatum* ($p < 0,01$). Следовательно, именно при сенсibilизации к антигенам *Cladosporium herbarum* и *Alternaria alternata*

развивается наиболее выраженный IgE-специфический иммунный ответ. В то же время *Penicillium notatum* и *Candida albicans*, несмотря на значительное количество детей с IgE-ассоциированным типом иммунных реакций, вызывает наиболее низкую продукцию специфических IgE-антител.

Наличие IgG-антител к грибковым антигенам установлено у всех обследованных больных, включая и тех, у кого определялись противогрибковые IgE-антитела.

Средние концентрации противогрибковых IgG-антител к антигенам различных видов грибов представлены в табл. 2.

Наибольшая концентрация специфических IgG-антител выявлена при сенсibilизации детей аллергенами *Candida albicans*, *Cladosporium herbarum* и *Aspergillus fumigatus*, наименьшая – аллергенами *Alternaria alternata* и *Penicillium notatum*. Определены выраженные различия концентраций специфических IgG-антител к грибам разных видов.

Таким образом, приведенные данные подтверждают наличие при грибковой сенсibilизации у детей с аллергическими бронхо-легочными заболеваниями двух типов специфического противогрибкового иммунного ответа, вышеобозначенных как «IgE/IgG-ассоциированный» и «IgG-ассоциированный».

Распределение детей с различной степенью тяжести бронхиальной астмы в зависимости от типа иммунного ответа было следующим: из 34 больных с IgE-ассоциированным типом сенсibilизации у 2 (у 5,9%) пациентов была легкая бронхиальная астма, у 12 (у 35,3%) – средне-тяжелая, 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%).

Таблица 1

Средние концентрации специфических IgE-антител к различным грибковым аллергенам в сыворотке крови у детей с аллергическими бронхолегочными заболеваниями, обусловленными грибковой сенсibilизацией

№ п/п	Наименование вида гриба	Концентрация специфических антител, кЕд/л M ± m (min÷max)
1	<i>A. fumigatus</i>	1,12 ± 0,50 (0,36÷52,1)
2	<i>A. alternata</i>	3,66 ± 1,25 (0,45÷97,5) $p_{2-4} < 0,05$; $p_{2-5} < 0,01$
3	<i>C. herbarum</i>	1,59 ± 0,69 (0,41÷70,1)
4	<i>C. albicans</i>	0,83 ± 0,28 (0,37÷24,8) $p_{4-2} < 0,05$
5	<i>P. notatum</i>	0,64 ± 0,25 (0,38÷24,8) $p_{5-2} < 0,01$

Примечание. Различия считали достоверными при $p < 0,05$ (по критерию Стьюдента). Индексы p обозначают номера строк достоверно различающихся показателей.

Таблица 2

Средние концентрации специфических IgG-антител к различным грибковым аллергенам в сыворотке крови у детей с аллергическими бронхолегочными заболеваниями, обусловленными грибковой сенсибилизацией

№ п/п	Наименование вида гриба	Концентрация специфических антител, мг/л M ± m (min÷max)
1	A. fumigatus	14,8 ± 1,8 (2,0÷120) p ₁₋₂ < 0,001; p ₁₋₄ < 0,01; p ₁₋₅ < 0,001
2	A. alternata	3,06 ± 0,50 (2,01÷49,6) p ₂₋₁ < 0,001; p ₂₋₃ < 0,001; p ₂₋₄ < 0,001; p ₂₋₅ < 0,05
3	C. herbarum	15,8 ± 2,11 (2,1÷167) p ₃₋₂ < 0,001; p ₃₋₄ < 0,05; p ₃₋₅ < 0,001
4	C. albicans	22,5 ± 1,65 (3,5÷90,1) p ₄₋₁ < 0,01; p ₄₋₂ < 0,001; p ₄₋₃ < 0,05; p ₄₋₅ < 0,05
5	P. notatum	5,36 ± 0,64 (2,03÷38,2) p ₅₋₁ < 0,001; p ₅₋₂ < 0,05; p ₅₋₃ < 0,001; p ₅₋₄ < 0,05

Примечание. Различия считали достоверными при $p < 0,05$ (по критерию Стьюдента). Индексы p обозначают номера строк достоверно различающихся показателей.

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 сенсибилизации 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 сенсибилизации соответствовала 1–4 месяцам и в среднем составляла $3,9 \pm 0,4$ месяца.

У 10 пациентов со средне-тяжелой формой бронхиальной астмы при IgG-ассоциированном типе сенсибилизации приступы удушья повторялись 1–2 раза 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 сенсибилизации 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

сенсибилизации 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 сенсибилизации 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 сенсибилизации 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 $169,8 \pm 21,2$ раза в год.

При рентгенологическом обследовании признаки обструктивного синдрома выявлены у 22 из 34 (у 64,7%) больных с IgE-ассоциированным типом грибковой сенсибилизации. 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 сенсибилизации 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 [8]. 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 чёткая 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 сенсibilизации, нуждающихся в терапии высокими дозами ИГКС, больше, чем при IgE-типе.

Итак, доказано существование двух клинико-иммунологических вариантов бронхиальной астмы у детей с сенсibilизацией 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 сенсibilизацией, 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 [9]. Для больных бронхиальной астмой с IgG-ассоциированным типом грибковой сенсibilизации 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 сенсibilизацией.

Список литературы

1. Жизневская И.И. Особенности цитокинового профиля при гломерулонефритах у детей / И.И. Жизневская, И.Г. Хмельская // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – Курск, 2013. – № 1. – С. 62–66.
2. Котов В.С., Ружицкая Е.А., Мизерницкий Ю.Л., Миненкова Т.А., Окунева Т.С. Роль сенсibilизации к антигенам грибов рода *Cladosporium* при аллергических заболеваниях легких у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2008. – Т. 53, № 2. – С. 46–54.
3. Мизерницкий Ю.Л., Миненкова Т.А., Цыпенкова С.Э., Сорокина Е.В., Ружицкая Е.А., Окунева Т.С., Котов В.С. Клинико-иммунологические особенности аллергических бронхо-легочных заболеваний у детей с грибковой

сенсibilizацией // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2012. – Т. 57, № 1. – С. 90–96.

4. Окунева Т.С., Миненкова Т.А., Сухоруков В.С., Мизерницкий Ю.Л., Ружицкая Е.А., Котов В.С. Диагностика грибковой сенсibilizации у детей с аллергическими заболеваниями органов дыхания методом IMMUNOCAP // Клиническая лабораторная диагностика. – 2010. – № 8. – С. 45–47.

5. Akiyama K. The role of fungal allergy in bronchial asthma // Nippon Ishinkin Gakkai Zasshi. – 2009. – V. 41, № 3. – P. 149–155.

6. Denning D.W. Adjunctive therapy of allergic bronchopulmonary aspergillosis with itraconazole. // J. Allergy Clin. Immunol. – 2008. – V. 82. – P. 164.

7. Leon E.E., Craig T.J. Antifungals in the treatment of allergic bronchopulmonary aspergillosis. // Ann. Allergy. Asthma Immunol. – 2009. – V. 82, № 6. – P. 511–516. quiz. 516–519.

8. Vanhee L.M., Nelis H.J., Coenye T. Rapid detection and quantification of *Aspergillus fumigatus* in environmental air samples using solid-phase cytometry. // Environ Sci Technol. – 2009. – V. 43, № 9. – P. 3233–39.

9. Van Hoeyveld E., Dupont L., Bossuyt X. Quantification of IgG antibodies to *Aspergillus fumigatus* and pigeon antigens by ImmunoCAP technology: an alternative to the precipitation technique? // Clin Chem. – 2006. – V. 52, № 9. – P. 1785–93.

References

1. Zhiznevskaja I.I. Osobennosti citokinovogo profilja pri glomerulopatiijah u detej / I.I. Zhiznevskaja, I.G. Hmelevskaja // Kurskij nauchno-prakticheskij vestnik «Chelovek i ego zdorove». Kursk, 2013. no. 1. pp. 62–66.

2. Kotov V.S., Ruzhickaja E.A., Mizernickij Ju.L., Minenkova T.A., Okuneva T.S. Rol sensibilizacii k antigenam gribov roda *Cladosporium* pri allergicheskikh zabolevanijah legkih u detej // Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii. 2008. T. 53, no. 2. pp. 46–54.

3. Mizernickij Ju.L., Minenkova T.A., Cyplenkova S.Je., Sorokina E.V., Ruzhickaja E.A., Okuneva T.S., Kotov V.S. Kliniko-immunologicheskie osobennosti allergicheskikh bronho-legochnyh zabolevanij u detej s gribkovoj sensibilizaciej //

Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii. 2012. T. 57, no. 1. pp. 90–96.

4. Okuneva T.S., Minenkova T.A., Suhorukov V.S., Mizernickij Ju.L., Ruzhickaja E.A., Kotov V.S. Diagnostika gribkovoj sensibilizacii u detej s allergicheskimi zabolevanijami organov dyhanija metodom IMMUNOCAP // Klinicheskaja laboratornaja diagnostika. 2010. no. 8. pp. 45–47.

5. Akiyama K. The role of fungal allergy in bronchial asthma // Nippon Ishinkin Gakkai Zasshi. 2009. V. 41, no. 3. pp. 149–155.

6. Denning D.W. Adjunctive therapy of allergic bronchopulmonary aspergillosis with itraconazole. // J. Allergy Clin. Immunol. 2008. V. 82. pp. 164.

7. Leon E.E., Craig T.J. Antifungals in the treatment of allergic bronchopulmonary aspergillosis. // Ann. Allergy. Asthma Immunol. 2009. V. 82, no. 6. pp. 511–516. quiz. 516–519.

8. Vanhee L.M., Nelis H.J., Coenye T. Rapid detection and quantification of *Aspergillus fumigatus* in environmental air samples using solid-phase cytometry. // Environ Sci Technol. 2009. V. 43, no. 9. pp. 3233–39.

9. Van Hoeyveld E., Dupont L., Bossuyt X. Quantification of IgG antibodies to *Aspergillus fumigatus* and pigeon antigens by ImmunoCAP technology: an alternative to the precipitation technique? // Clin Chem. 2006. V. 52, no. 9. pp. 1785–93.

Рецензенты:

Юдина С.М., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой клинической иммунологии и аллергологии, ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Курск;

Калуцкий П.В., д.м.н., профессор, проректор по образовательной деятельности и общим вопросам, заведующий кафедрой микробиологии, вирусологии, иммунологии, ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Курск.