



О.В. Фофанова, А.П. Юрцева

НОВІ ТЕХНОЛОГІЇ В ДІАГНОСТИЦІ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ У ДІТЕЙ Івано-Франківський національний медичний університет

Ключові слова: діти, бронхіальна астма, алергодіагностика, субкласи IgG.

Ключевые слова: дети, бронхиальная астма, аллергодиагностика, субклассы IgG.

Key words: children, bronchial asthma, allergodiagnosics, IgG subclasses.

У статті представлено результати алергодіагностики за допомогою множинної хемілюмінесцентної алергосорбентної тест-системи (MAST CLA) та дослідження субкласів імуноглобуліну G (IgG₁, IgG₂, IgG₃, IgG₄) у дітей з бронхіальною астмою. Встановлено, що визначення розширеного алергопрофілю пацієнта дозволяло проводити більш спрямовану елімінаційну дієту, покращує відбір дітей для специфічної імунотерапії. Доведено, що у дітей з бронхіальною астмою порушується співвідношення субкласів IgG.

В статті представлені результати алергодіагностики с помощью множественной хемилуминесцентной алергосорбентной тест-системы (MAST CLA) и исследования субклассов иммуноглобулина G (IgG₁, IgG₂, IgG₃, IgG₄) у детей с бронхиальной астмой. Установлено, что определение расширенного аллергопрофиля пациента позволяло качественно проводить элиминационную диету, улучшает отбор детей для специфической иммунотерапии. Доказано, что у детей с бронхиальной астмой нарушается соотношение субклассов IgG.

The results of allergodiagnosics by multiple chemoluminescent allergosorbent test-system (MAST CLA) and immunoglobulin subclasses (IgG₁, IgG₂, IgG₃, IgG₄) investigation in children with bronchial asthma are presented in article. It was detected that determination of the patient's widened allergoprofile allows to conduct more directed diet and improves the selection of children for the specific immunotherapy. It was proved that the ratio between IgG subclasses is disordered in children with bronchial asthma.

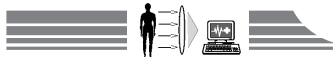
Бронхіальна астма (БА) у дітей є однією з найважливіших медико-соціальних проблем сучасної педіатрії. В усіх країнах світу, незалежно від рівня їх економічного розвитку, відзначається неухильне збільшення числа хворих на БА, особливо серед дітей. Згідно з сучасними вимогами, повний контроль над астмою означає повну відсутність симптомів, нічних пробуджень, нападів і викликів швидкої допомоги, тобто «життя без астми» [3, 6]. І хоча в останні роки є значний прогрес в діагностиці і розробці ефективних схем терапії БА, на думку багатьох дослідників повний контроль БА є недосажною метою у більшості пацієнтів [2, 3, 6]. Недостатній контроль БА лягає тяжким тягарем на пацієнтів і їх сім'ї, ознаками цього є підвищення частоти госпіталізацій та звертань за невідкладною допомогою, обмеження рухливості і працездатності, значні матеріальні затрати [3]. Звертає на себе увагу пізня діагностика БА, на що вказують більшість сучасних досліджень. Особливо це стосується дітей раннього і дошкільного віку.

Важливою складовою частиною своєчасної діагностики БА і досягнення оптимального комплайенсу є впровадження нових об'єктивних, чутливих і точних методів алергодіагностики [2, 4, 10]. Останнім часом в розвитку клінічної алергології намітилися тенденції до перегляду діагностичної інформативності класичних лабораторних маркерів алергічного запалення (вмісту еозинофілів у периферичній крові, загального сироваткового IgE) і впровадження в клініко-лабораторну практику нових алергологічних методів. Одним з таких методів є множинний алергосорбентний тест із застосуванням імунохемілюмінесценції (MAST CLA, Hitachi Chemical Diagnostics), який полягає у кількісному визначенні *in vitro* концентрації алерген-специфічних IgE [1, 4, 7, 10]. Основними серед багатьох переваг методу MAST CLA є абсолютна безпека для пацієнта і можливість застосування його в приступному періоді, висока точність і достовірність (визначення мінімальних концентрацій специфічних IgE

- від 0,52 нг/мл або 0,22 МО/мл), виявлення перехресної сенсibiliзації, можливість створення комп'ютерної бази даних і подальшого моніторингу рівня сенсibiliзації, можливість одночасного визначення 36 (розширена панель) харчових, побутових, кліщових, грибкових алергенів і алергенів до пилку трав і дерев незалежно від сезону. Доведено високу специфічність і чутливість методу MAST CLA [1, 4, 10].

Гуморальна імунна відповідь хворого може характеризуватися підвищеною або зниженою концентрацією в крові як різних класів, так і підкласів імуноглобулінів. Кількісне визначення підкласів IgG (загальних, а головне, специфічних антитіл) може бути використане для ефективнішої діагностики багатьох захворювань, виявлення їх стадії, прогнозу розвитку захворювання, а також для контролю за адекватністю лікування, що проводиться. Всі субкласи IgG беруть участь в активації системи комплементу приймають активну участь в антиінфекційному захисті, найсильнішими активаторами комплементу з них є IgG₁ і, в більшій мірі, IgG₃. Оскільки дефіцит одного з підкласів IgG може супроводжуватися підвищенням концентрації імуноглобулінів інших підкласів, рівень загальних IgG у пацієнта може бути в межах норми. Діагностувати наявність імунодефіциту в цих випадках можна тільки використовуючи кількісне визначення підкласів IgG [2, 5].

Особливий інтерес викликає дослідження субкласів IgG при алергії. Традиційно в свідомості практичного лікаря поняття "алергія" асоціюється з поняттям "IgE-опосередкована алергія", проте далеко не завжди наявність клінічної картини алергії супроводжується на лабораторному рівні загальною IgE-гіперімуноглобулінемією і/або детекцією діагностично значущих сироваткових рівнів алергенспецифічних IgE. Впровадження в останні роки компанією «Люминери» (Росія) IgG-алергопанелів дозволяє значною мірою зняти це протиріччя. Так, проведення специфічної IgG-алергодіагностики показало



ключову роль IgG-опосередкованої відповіді у формуванні алергічного запалення, індукованого харчовими і грибовими алергенами [2, 5, 7]. У atopічних хворих В-лімфоцити можуть вибірково продукувати алерген-специфічні антитіла, що відносяться або до IgE, або до IgG₄. При цьому алерген-специфічні IgG₄ можуть перешкоджати ефективному зв'язуванню IgE з алергеном, виконуючи функцію блокуючих антитіл [8]. Таким чином, співвідношення між специфічними IgE і IgG₄ в крові хворого при алергії, ймовірно, значно впливає на тяжкість перебігу захворювання.

МЕТОЮ нашого **ДОСЛІДЖЕННЯ** було оцінка діагностичної цінності MAST-аллергодіагностики і визначення субкласів IgG у дітей з бронхіальною астмою.

ПАЦІЄНТИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Під спостереженням було 52 дітей віком 7-15 років з IgE-опосередкованою бронхіальною астмою середнього і тяжкого ступеня. Всім хворим проведено клініко-лабораторне обстеження, збір алергоанамнезу, пікфлоуметрія, інструментальні дослідження (функція зовнішнього дослідження, ЕКГ), шкірне алерготестування (prick-тест) зі стандартними наборами алергенів виробництва МП "Імунолог" (Вінниця, Україна). Визначення алерген-специфічних IgE проводили за допомогою множинного алергосорбентного хемілюмінесцентного тесту (MAST CLA, Hitachi Chemical Diagnostics). Дослідження субкласів IgG проводили методом ІФА з набором реактивів ЗАТ «Вектор-Бест» (Росія). Статистична обробка результатів досліджень проводилась за допомогою статистичної комп'ютерної програми "Microsoft EXCEL" із застосуванням критерію Стьюдента (t).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Порівняльна оцінка результатів prick-тесту і MAST CLA у співставленні з даними алергоанамнезу та клінічними даними показала співпадіння результатів щодо алергії до кліщів, домашнього пилу та полінозу у 72-87% випадків. Вміст загального IgE в сироватці крові складав $1089,81 \pm 78,56$ IU/ml (у здорових дітей - $34,21 \pm 2,37$ IU/ml). Відмічено великі розмахи коливань вмісту загального IgE у дітей з БА - з $78,89$ IU/ml до $3000,56$ IU/ml. За методом MAST CLA визначали 4 рівні алергії залежно від вмісту специфічного IgE: низький рівень (27-65 люм. од.); середній рівень (66-142 люм. од.); високий рівень (143-242 люм. од.); дуже високий (більше 242 люм. од.). Дуже високий і високий рівні алергії за методом MAST CLA встановлений у 54,2% дітей з БА до пилку дерев і трав, у 50% - до домашнього порошу, у 45,8% - встановлена алергія до епідермальних алергенів, у 29,2% - до харчових алергенів. Найчастіше зустрічалась алергія до кліщів *Dermatophagoides pteronissinus* (у 66,6% дітей) і *Dermatophagoides farinae* (у 58,3% дітей). Звертає на себе увагу висока частота алергії до жита (у 66,6% дітей). У 37,5% дітей встановлена поліалергія - поєднання побутової, харчової алергії та полінозу. Серед пилок алергенів найчастіше виявляли алергію до лугових трав (сжа, тимофіївка, вівсяниця), кульбаби, лободи, полину, берези білої, вільхи, ліщини.

В тих випадках, коли у дитини був високий рівень

загального IgE і не виявлялись специфічні IgE-антитіла до алергенів, призначали додатково дослідження розширеної харчової алергопанелі. При цьому виявляли харчові алергени, які не входять в звичний перелік облігатних алергенів, але входять в раціон дітей (рис, соя, кукурудза, арахіс, горох, дріжджі, картопля, яловичина, пшениця, суміш злаків). Значно рідше виявляли алергію до морепродуктів, цитрусових, курячого м'яса, коров'ячого молока. Слід відзначити, що про більшість харчових і побутових алергенів, встановлених за методом MAST CLA, відсутні дані в алергоанамнезі і харчовому щоденнику.

Відаючи належне таким методам діагностики як алергоанамнез, харчовий щоденник, оцінка клінічних проявів алергії та шкірні проби (prick-тест), які дотепер є найбільш інформативними для спеціалістів-алергологів, незаперечним є і те, що харчові алергени інколи виявити цими методами досить важко. Крім того, розмір реактивної папули є індикатором шкірної чутливості дитини, але не обов'язково - індикатором клінічної алергії або, у випадках з харчовою алергією, шкірної реакції може не бути зовсім. Є численні повідомлення про перехресні реакції між харчовими і пилковими алергенами (cross-reactivity of food allergens and pollen) за рахунок загальної структури алергенів і відповідно - проявів симптомів алергопатології поза сезоном цвітіння при вживанні харчових продуктів (наприклад, прояви "фруктово-овочевого синдрому"). Тому вважаємо доцільним дослідження харчових алергенів при БА і алергічному риніті.

Багато спостережень і наш власний досвід свідчать, що частина батьків хворих дітей, особливо при вперше встановленому діагнозі БА, в після- і міжприступному періодах для шкірного алерготестування не звертаються, тоді як під час перебування дитини в стаціонарі тривога за стан здоров'я дитини і можливість визначення причинного алергену *in vitro* підвищує мотивацію батьків до дослідження. Нами відмічено, що об'єктивізація дослідження (аналіз видається на руки батькам) викликають більшу довіру до лікаря і до доцільності проведення базисної терапії, батьки значно рідше відмовляються від застосування ІГКС. При цьому значно покращувався комплайєнс в подальшому після виписки з стаціонару, батьки більш охоче приходили з дітьми на повторні огляди давали згоду на проведення специфічної імунотерапії (СІТ). Тому відбір дітей для СІТ ми проводили з урахуванням всіх діагностичних ознак: клінічних, даних алергічного і сімейного анамнезу, шкірних проб і, обов'язково, результатів дослідження за методом MAST CLA.

Визначення індивідуального алергопрофілю пацієнта дозволяло проводити більш детальну і цілеспрямовану консультацію щодо елімінаційної дієти, побуту і організації відпочинку дитини. Елімінаційну дієту складали з врахуванням ймовірності перехресної алергії. Після проведення додаткових заходів з метою усунення виявлених за методом MAST CLA нових чинно-значущих алергенів вдалося добитися більш тривалої ремісії захворювання та досягти часткового контролю БА у більшості дітей.



Визначення субкласів IgG проведено у 42 дітей з atopічною бронхіальною астмою II і III ступеня тяжкості. Вміст загального сироваткового IgG у дітей з БА складав $11,54 \pm 0,92$ і вірогідно не відрізняється від показника у здорових дітей ($10,18 \pm 0,52$ г/л, $P > 0,05$). Концентрація субкласу IgG₁ у дітей з БА в приступному періоді складає знижена ($6,27 \pm 0,28$ г/л, $P < 0,01$) в порівнянні із показниками у здорових дітей ($7,15 \pm 0,21$ г/л), IgG₂ - підвищена до $3,94 \pm 0,23$ г/л (у здорових дітей - $2,13 \pm 0,15$ г/л, $P < 0,001$). Рівень IgG₃ в сироватці крові хворих на БА підвищувався і складав $0,82 \pm 0,05$ г/л, тоді як у здорових дітей його рівень складав $0,61 \pm 0,03$ г/л ($P < 0,001$), в меншій мірі, але також підвищувався в порівнянні з контролем ($0,44 \pm 0,02$ г/л) рівень IgG₄ ($0,55 \pm 0,03$ г/л, $P < 0,01$). Якщо у здорових дітей середній вміст IgG₁ складає 70% від загального сироваткового IgG, IgG₂ - 20%, IgG₃ - 6%, IgG₄ - 4% [4], то у дітей з бронхіальною астмою їх співвідношення змінювалось за рахунок зниження частки IgG₁ (54,1%), значного підвищення - IgG₂ (34,0%) і незначного підвищення - IgG₃ (7,1%) та IgG₄ (4,8%).

Індивідуальна характеристика вмісту субкласів IgG у дітей з БА показала, що найвищі рівні IgG₄ (в 2-5 разів у порівнянні з контролем) виявлені у дітей на фоні доброї ефективності СІТ. У дітей з полісенсibiliзацією і високим рівнем IgE (1200 IU/ml і вище) відмічені низькі рівні IgG₄. Високий рівень субкласів IgG₂ і IgG₃ спостерігали у дітей з вірус-індукованим загостренням БА. Враховуючи індивідуальні коливання імуноглобулінів і їх субкласів, оцінювати їх слід окремо в кожному конкретному випадку.

Наші попередні дані свідчать про те, що інформативність дослідження значно підвищиться, якщо вони будуть проводитись в динаміці, на різних стадіях хвороби, у дітей з різними варіантами алергії. Враховуючи високу вартість визначення субкласів IgG, на нашу думку, при бронхіальній астмі практично можна обмежитись дослідженням IgG₄, бо вони складають найбільшу частку серед блокуючих антитіл. Діагностична цінність дослідження IgG₄ підвищується при проведенні СІТ і при виявленні причинно значущих специфічних IgG-антитіл.

Таким чином, на сьогодні ні один з методів алергодіагностики *in vitro* не є визначальним для постановки клінічного діагнозу алергії, бо чутливість до алергену і хвороба - поняття не ідентичні. Тому оцінка кожного з тестів повинна проводитись у співставленні з клінічними ознаками й іншими методами дослідження. Однак, унікальна перевага методу MAST CLA в педіатричній практиці полягає в тому, що для аналізу необхідно дуже малу кількість сироватки, а широкий набір алергенів дозволяє застосовувати його для скринінгу. Важливим є і те, що при дослідженні за методом MAST CLA відсутні вікові протипокази і у дітей раннього віку є можливість визначити і попередити розвиток алергічного "маршу". Щодо інформативності визначення субкласів IgG у дітей з atopією, то слід згодитись з думкою багатьох авторів про перспективність їх дослідження [1, 4, 7, 8].

Відомості про автора:

Юрцева Алла Петрівна, доктор медичних наук, професор, зав. кафедрою пропедевтики педіатрії Івано-Франківського національного медичного університету.

Адреса для переписки: 76000, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2,

Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра пропедевтики педіатрії.

ВИСНОВКИ

Алергодіагностика за допомогою множинної хемілюмінесцентної алергосорбентної тест-системи (MAST CLA) є інформативним і високочутливим методом діагностики у дітей з бронхіальною астмою, який дозволяє одержати інформацію про індивідуальний алергопрофіль дитини з БА і цілеспрямовано проводити базисну терапію та відбір дітей для СІТ.

Встановлена значна частота харчової алергії у дітей БА, що диктує необхідність дослідження за допомогою розширеної харчової алергопанелі методом MAST CLA, проведення цілеспрямованої елімінаційної дієти і врахування ймовірності перехресної алергії.

Дослідження субкласів IgG у дітей з БА є інформативним і перспективним методом алергодіагностики, їх індивідуальна оцінка має діагностичне і прогностичне значення.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Проведені дослідження свідчать про необхідність подальшого впровадження в практику алергодіагностики за методом MAST CLA, що При відсутності специфічних IgE-антитіл до алергенів, в подальшому необхідно застосовувати для діагностики IgG-алергопанелі за методом MAST CLA. Визначення субкласів IgG є перспективним методом алергодіагностики, їх динаміка при різних методах лікування потребує подальшого вивчення.

ЛІТЕРАТУРА

1. Горячкина Л.А., Демборинская А.С. Определение общего и специфического IgE в сыворотках крови аллергических больных методом хемилуминесценции на аппарате MAST-CLA компании «Люминери» // Матер. симпозиума «Новейшие методы диагностики аллергии». - Москва, 2001. - С. 13-17.
2. Клиническая аллергология / Под редакцией академика РАМН, проф. Р.М. Хаитова. - М.: "МЕДпресс-информ", 2002. - 623 с.
3. Ласица О.Л., Ласица Т.С., Недельська С.М. Алергологія дитячого віку. - Київ: Книга плюс, 2004. - 199 с.
4. Лусс Л.В. Сравнительная оценка диагностической значимости разных методов специфической алергодіагностики у больных с atopическими заболеваниями // Матер. симпозиума «Новейшие методы диагностики аллергии». - Москва, 2001. - С. 7-8.
5. Офицеров В.И. Подклассы иммуноглобулина G: возможности использования в диагностической практике // Информационно-методическое пособие. - Кольцово, 2005. - 35 с.
6. Охотникова Е.Н. Современные возможности и перспективы предупреждения развития и дальнейшей прогрессии аллергического «марша» у детей // Современная педиатрия 2008. - № 5. - С. 30-34.
7. Риков А.А. Иммунохемилуминесцентный метод определения алергенспецифических иммуноглобулинов E MAST CLA в алергодіагностике // Клінічна імунологія. Алергологія. Інсектологія. - 2006. - №3. - С. 36-37.
8. Franco M. Y., Gonzalez J.M. Perez. The levels of IgG subclasses in respiratory allergic pathology in the childhood // Allergol. Immunopathol. (Madr). - 2003. - Vol.131, №1. P. 18-30.
9. Inhibition of allergen-IgE binding to B cells by IgG antibodies after grass pollen immunotherapy Wachholz P.A., Soni N.K., Till S.J., Durham S.R. / Wachholz P.A., Soni N.K., Till S.J., Durham S.R. // J. Allergy Clin. Immunol. - 2003. - Vol.112, №5. - P. 915-922.
10. Validity of MAST-CLA for diagnosis of arthropod allergy using receiver operating characteristic (ROC) analysis / Joon-Soo Park, Hae-Seon Nam, Yong-Bae Kim // Korean J. Parasitol. 2007 - Vol. 45, №3. - P. 239-243.